



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**Unidad Médica de Alta Especialidad**

**Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”**

**Centro Médico Nacional La Raza**

**ASOCIACIÓN DEL GRADO DE INFILTRADO LINFOCITARIO EN LA  
GLANDULA TIROIDES Y LA EVOLUCION DE LOS PACIENTES CON CANCER  
PAPILAR.**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
ENDOCRINOLOGÍA**

**PRESENTA**

**DRA. HEBE CÓRDOVA ARANCIBIA**

**ASESOR**

**DR. ALEJANDRO SOSA CABALLERO**



CIUDAD DE MÉXICO

2017



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

---

**DR. JESUS ARENAS OSUNA  
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD**

---

**DR. ANDRES MUÑOZ SOLIS  
PROFESOR TITULAR DEL  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA**

---

**DRA. HEBE CÓRDOVA ARANCIBIA  
MEDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA**

**Nº DE PROTOCOLO:**

R-2016-351-56

## Contenido

Resumen .....	4
Abstract.....	5
Antecedentes .....	6
Material y métodos.....	9
Resultados.....	11
Discusión .....	16
Conclusiones .....	18
Bibliografía.....	19
Anexos.....	22

## Resumen

Asociación del grado de infiltrado linfocitario en la glándula tiroides y la evaluación de los pacientes con cáncer papilar.

**Introducción:** La asociación causal entre la Tiroiditis de Hashimoto (TH) y Cáncer papilar de tiroides (CPT) fue descrita por primera vez por Dailey et al en 1955. No está completamente aclarada esta asociación y si la presencia de ésta es un factor pronóstico en la respuesta al tratamiento en pacientes con CPT. Hay algunos datos sugestivos que el CPT sería menos agresivo cuando se presenta infiltración linfocitaria en la glándula tiroidea.

**Objetivos:** Determinar el grado de infiltrado linfocitario en la glándula tiroides en los pacientes con CPT y su asociación con la respuesta al tratamiento a los 6 años de evolución.

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo de enero 2003 a diciembre 2008, correspondiendo a un estudio de casos y controles en pacientes mayores de 18 años con CPT donde los casos presentan infiltrado linfocitario y los controles no. Se calculará la prueba t de Student o prueba no paramétrica U de Mann Whitney, la prueba de chi cuadrada y la Razón de momios.

**Resultados:** 112 pacientes, casos: 57 con diferentes grados de infiltrado linfocitario, controles: 55 pacientes sin infiltrado linfocitario. Casos 41.6% tuvieron una respuesta excelente. Controles 25% tuvieron una respuesta excelente, estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

**Conclusiones:** El infiltrado linfocitario es un factor que se asocia a la respuesta excelente al tratamiento en pacientes con CPT.

**Palabras clave:** Cáncer papilar de tiroides, infiltrado linfocitario, pronóstico.

## Abstract

Association degree of lymphocytic infiltrate in the thyroid gland and evaluation of patients with papillary cancer.

**Introduction:** The causal association between Hashimoto's thyroiditis (HT) and Papillary thyroid cancer (CPT) was first described by Dailey et al in 1955. It is not completely clear this association and if the presence of this is a prognostic factor in the response to treatment in patients with CPT. There are some data suggesting that the CPT would be less aggressive when lymphocytic infiltration occurs in the thyroid gland.

**Objectives:** To determine the degree of lymphocytic infiltrate in the thyroid gland in patients with CPT and its association with treatment response at 6 years of evolution.

**Material and Methods:** Retrospective, observational, transverse and descriptive study January 2003 to December 2008, corresponding to a case-control study in patients older than 18 years with CPT where cases have lymphocytic infiltrate and controls. Student t test or nonparametric Mann Whitney U test, chi square test and Odds Ratio is calculated.

**Results:** 112 patients cases: 57 with varying degrees of lymphocytic infiltrate, controls 55 patients without lymphocytic infiltrate. 41.6 % cases had an excellent response. Controls 25 % had an excellent response, these differences were statistically significant.

**Conclusions:** lymphocytic infiltration is a factor that is associated with the excellent response to treatment in patients with CPT.

**Keywords:** Papillary thyroid cancer, lymphocytic infiltrate, prognosis.

## Antecedentes

La Tiroiditis de Hashimoto (TH) es la enfermedad autoinmune más frecuente y la principal causa de hipotiroidismo en el mundo (1). Se presenta más frecuentemente en las mujeres y en hombres con una proporción de 1:10 y 1:20. Su fisiopatología no es clara, sin embargo, se sugiere un ambiente autoinmune caracterizado por activación de los linfocitos T CD4 por las células del Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo 2 (HLA DR-3, DR-4 y DR-5). Posteriormente hay reclutamiento de linfocitos citotóxicos CD8 lo que facilita la liberación de citocinas que dañan la célula folicular y activación de los linfocitos B; esto facilita la producción de anticuerpos anti-peroxidasa (AcTPO), anti tiroglobulina (AcTg) y/o del anti receptor de la hormona estimulante de tiroides (AcTSH-R) (2). El 90% presentan AcTPO y AcTg. El examen histopatológico se caracteriza por los siguientes criterios: infiltración linfoplasmocitaria con centros germinales, presencia de metaplasia de células oxifílicas (células de Hürthle), atrofia y fibrosis de folículos tiroideos. (3) El diagnóstico es histopatológico, sin embargo, puede inferirse por medio de evaluación clínica y determinación de anticuerpos.

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina maligna más frecuente, representa el 8º tumor maligno más frecuente en el mundo para las mujeres, (4) en México el 2.29% de todas las neoplasias malignas (1,5). El Cáncer Papilar de Tiroides (CPT) es el tipo más frecuente, con el 90 a 95% de los cánceres de esta glándula (2). Los factores pronósticos en esta patología son invasión a ganglios linfáticos, edad, diseminación extratiroidea, tamaño, subtipo histológico y metástasis a distancia (6,7).

La asociación causal entre la TH y CPT fue descrita por primera vez por Dailey et al en 1955, (9) sin embargo, aún es tema de controversia, debido a que existen diversos estudios en los que no existe una causalidad establecida, y otros sugieren una relación estrecha entre ambas patologías. (8,10) La coexistencia de estas dos enfermedades ha sido reportada con una prevalencia desde 0.5 a 58.3%. (6)

Sin embargo, la infiltración linfocitaria en diversos grados ha sido también relacionada con el CPT (11)

El riesgo de desarrollar CPT en pacientes con TH va de 0 a 30%. (8,12) A las que se suman diferencias geográficas, étnicas y de sexo las cuales intervienen para esta prevalencia. (1,13)

A pesar que la asociación de TH y CPT fue documentada desde hace mucho tiempo, (14) no está clara la asociación entre los distintos grados de infiltración linfocitaria no compatibles con TH con el CPT. Hay algunos datos sugestivos que el CPT es menos agresivo cuando se presenta infiltración linfocitaria en la glándula tiroidea. (15,18)

El efecto protector de la presencia de infiltrado linfocitario en pacientes con CPT es un tema controversial, varios estudios previos fallaron en demostrar la clara asociación entre anticuerpos anti tiroideos y la presencia de TH en pacientes con CPT (16-17). En series pequeñas de pacientes con CPT, Kebebew et al (10) no encontró asociación entre el infiltrado linfocitario y baja recurrencia o menor frecuencia de metástasis a distancia. Más aun, análisis multivariados en estudios subsecuentes revelaron que el infiltrado linfocitario no fue un predictor independiente de un buen pronóstico en pacientes con CPT (6,16).

Sin embargo, es posible que algunos mecanismos inherentes a los distintos tipos de infiltrado linfocitario estén involucrados en la predisposición y atenuación del CPT. La incidencia aumentada puede ser explicada por reacciones de inflamación crónica que resulta en la producción de citocinas que estimulan la transformación y crecimiento anormal de células. Larson et al (17) reportó la expresión aumentada de PI3K/Akt en pacientes con CPT con infiltración linfocitaria. Por otro lado, un posible efecto protector de la infiltración de linfocitos T citotóxicos es su acción contra las células neoplásicas, activando vías apoptóticas. (18, 19)

Las vías moleculares involucradas en esta asociación aún no han sido dilucidadas del todo y la posibilidad de que la TH sea una lesión pre maligna aún se encuentra en debate. (20) Mc Conanhet et al. Describieron en 1972 que la estimulación crónica de la tiroides por una TSH elevada promovía el desarrollo de neoplasias (8,25) y Wirtschafter et al, identificaron

la expresión de los oncogenes RET/PTC1 y RET/PTC3 en pacientes con TH. (21) Otro hallazgo es la mayor prevalencia de expresión de p53 en sujetos con CPT y TH (88.2%) en comparación a los que no tienen TH (75%). (11) Los rearrreglos RET/PTC son encontrados entre el 5 al 85% de los países occidentales; sin embargo, la mutación somática puntual T1799 en el gen BRAFV600E, es la alteración genética más frecuente encontrada en el CPT (21) presentándose aproximadamente en el 45% (26-69%) de los casos. Se expresa más frecuente en pacientes sin TH (95.3%) en comparación a los que tienen TH (72.9%). (13) Ha sido reportado que esta mutación se encuentra asociada con la iniciación y progresión del CPT y también a un peor pronóstico. (13).

En la actualidad, existe mucha controversia acerca si existe variación en la presentación clínica de los sujetos con CPT y los distintos tipos de infiltrado linfocitario, esto debido a que hay estudios en los que no se encontró diferencias en el comportamiento clínico, (11) otros proponen a los diferentes grados de infiltrado linfocitario como factor protector (22) y algunos muestran un comportamiento clínico agresivo en la presentación inicial (23).

## Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo, correspondiendo a un estudio de casos y controles en pacientes con cáncer papilar de tiroides, donde los casos presentan infiltrado linfocitario y los controles no. El lugar de elaboración es el Hospital de Especialidades Centro Medico La Raza (HECMNR) “Dr. Antonio Fraga Mouret” –IMSS. Servicio de Endocrinología durante un periodo de Enero 2003 a Diciembre 2008.

Los pacientes incluidos en el estudio son mayores de 18 años de edad, sometidos a Tiroidectomía total o casi total entre 2003 a 2008 con reporte histopatológico completo con diagnóstico de Carcinoma Papilar de Tiroides con o sin infiltración linfocitaria, con ablación con radioyodo<sup>131</sup> y con expediente clínico completo para realizar el seguimiento a 6 años para determinar su evolución.

Los expedientes clínicos de los pacientes fueron tomados del archivo clínico, que se encontraban en seguimiento por la clínica de tiroides del departamento de endocrinología y el material histopatológico de los archivos del departamento de patología. Se procedió a realizar el análisis completo del expediente clínico, con base en los criterios de inclusión; el departamento de anatomía patológica revisó las laminillas y/o bloques de los pacientes con reporte histopatológico de infiltrado linfocitario (casos) para clasificarlo de acuerdo con el grado de infiltración linfocitaria y de pacientes con reporte histopatológico con ausencia de infiltrado linfocitario (controles).

Los pacientes debían contar con estudios completos (perfil tiroideo, tiroglobulina, AcTg basal y estimulada); podían contar con estudios de imagen como: ultrasonido de cuello, tomografía de tórax, rastreo corporal para establecer la escala dinámica de riesgo a los 6 años de evolución como medida de la respuesta al tratamiento.

En el plan estadístico se describieron las variables independientes, dependientes, de confusión y demográficas mediante medidas de tendencia central y de dispersión para las

cuantitativas y frecuencias para las variables cualitativas, se resumieron los datos en tablas y gráficas según correspondió.

Para determinar si existían diferencias significativas en la edad de los pacientes de acuerdo a la presencia o ausencia de infiltrado linfocitario se empleó la prueba t de Student y la prueba no paramétrica U de Mann Whitney. Para establecer si existían diferencias significativas entre las proporciones de las diversas categorías de la variable dependiente y las diversas categorías de la variable independiente, se elaboró las tablas de contingencia correspondencia y se empleará la prueba de chi cuadrada.

Finalmente, se calculó la Razón de Momios para establecer la presencia o ausencia de asociación entre la variable dependiente y la independiente, además de realizarse un modelo de regresión logística binaria. Todas las fórmulas y cálculos estadísticos se obtuvieron con un intervalo de confianza (IC) de 95% y un nivel de significancia  $\alpha$  de 0.05. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21.

Al ser un estudio retrospectivo sin riesgo no requirió consentimiento informado.

## Resultados

### Características de la muestra

De 112 pacientes incluidos en la muestra, se excluyeron 4 tras aplicar los criterios de selección. Se conformó un grupo de estudio de 108 pacientes en total, de los cuales 96 fueron mujeres y 12 hombres (88.9% vs 11.1%) con una proporción M:H de 8:1. La edad de todo el grupo fue de 18 a 81 años con un promedio de 45.2 años ( $\bar{X} = 45.2$ ,  $Me = 47.5$ ,  $Mo = 48$ ,  $s = 16.0$  años), el percentil 3 fue de 18 años y el percentil 97 fue de 74.2 años. La distribución de esta variable fue normal mediante la prueba Kolmogorov-Smirnov de 1 muestra ( $Z = 0.71$ ,  $p = 0.69$ ) (Ver Tabla 1)

De acuerdo al infiltrado linfocitario se observaron 55 pacientes con grado 0 (50.9%), 17 pacientes con grado 1 (15.7%), 12 pacientes con grado 2 (11.1%) y 24 pacientes con grado 3 (22.2%). (Ver Tabla 1)

Los pacientes se agruparon de acuerdo a la ausencia ( $n = 55$ , 50.9%) o presencia ( $n = 53$ , 49.1%) de infiltración linfocitaria correspondiendo el primer grupo al grado 0 y el segundo grupo a los grados 1, 2 y 3 de infiltrado linfocitario. Se definió como casos a los pacientes con infiltrado linfocitario y como controles a los pacientes sin infiltrado linfocitario.

### Variables demográficas y de confusión

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de hombres y mujeres en los casos y controles mediante la prueba de chi cuadrada ( $p = 0.59$ ). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que recibieron o no radioterapia mediante la misma prueba ( $p = 0.69$ ). La media de la edad del grupo de controles fue de 45.1 años ( $\bar{X} = 45.1$ ,  $s = 17.3$  años) y del grupo de casos fue de 45.5 años ( $\bar{X} = 45.4$ ,  $s = 14.7$  años) mediante la prueba t de Student ( $p = 0.94$ ). (ver Tabla 2). De acuerdo a lo anterior, se consideró que ambos grupos fueron similares en las variables comentadas por lo que estas no intervinieron en los resultados de las variables dependientes (Ver tabla 2).

## **Variables dependientes**

El rastreo corporal fue positivo en 44 pacientes (40.7%) y negativo en 64 (59.3%) en todos los pacientes. En los controles, fue positivo en 23 pacientes (41.8%) y negativo en 32 pacientes (58.2%); en los casos fue positivo en 21 pacientes (39.6%) y negativo en 32 pacientes (60.4%). Estas diferencias no fueron significativas mediante la prueba de chi cuadrada ( $p = 0.49$ ).

El USG de cuello mostró metástasis a ganglios (positivo) en 30 pacientes (27.8%) y sin datos de actividad tumoral en 78 pacientes (72.2%). En los controles, fue positivo en 22 pacientes (40%) y negativo en 33 pacientes (60%); en los casos fue positivo en 8 pacientes (15%) y negativo en 45 pacientes (85%). Estas diferencias fueron significativas mediante la prueba de chi cuadrada ( $p = 0.01$ ). De acuerdo a esta diferencia, el USG sin datos de actividad tumoral es más frecuente en los pacientes con infiltración linfocitaria.

La Tg basal de todo el grupo fue de 0.10 a 250 ng/ml con un promedio de 8.1 ng/ml ( $\bar{X} = 8.1$ ,  $Me = 0.5$ ,  $Mo = 0.2$ ,  $s = 31.7$  ng/ml), el percentil 3 fue de 0.1 ng/ml y el percentil 97 fue de 69.4 ng/ml. La distribución de esta variable no fue normal mediante la prueba Kolmogorov-Smirnov de 1 muestra ( $Z = 4.3$ ,  $p = 0.01$ ). De acuerdo a lo anterior la prueba estadística utilizada fue U de Mann-Whitney.

El rango medio de la Tg basal en los controles fue de 60.2 ng/ml con una media de 12.5 y una mediana de 0.6 ng/ml; mientras que en los casos fue de 48.6 ng/ml con una media de 3.5 y una mediana de 0.5 ng/ml; estas diferencias en las distribuciones fueron significativas mediante la prueba U de Mann-Whitney ( $p \leq 0.05$ ).

La Tg estimulada de todo el grupo fue de 0.10 a 300 ng/ml con un promedio de 9.7 ng/ml ( $\bar{X} = 9.7$ ,  $Me = 0.8$ ,  $Mo = 0.2$ ,  $s = 37.4$  ng/ml), el percentil 3 fue de 0.1 ng/ml y el percentil 97 fue de 112.0 ng/ml. La distribución de esta variable no fue normal mediante la prueba Kolmogorov-Smirnov de 1 muestra ( $Z = 4.2$ ,  $p = 0.01$ ).

El rango medio de la Tg estimulada en los controles fue de 58.7 ng/ml con una media de 15.1 y una mediana de 1.3 ng/ml, mientras que en los casos fue de 49.1 ng/ml con una

media de 4.0 y una mediana de 0.65 ng/ml, esta diferencia en las distribuciones de ambos grupos no fueron significativas mediante la prueba U de Mann-Whitney ( $p = 0.10$ ).

De acuerdo a los valores de corte, la Tg basal fue menor de 1 ng/ml en 81 pacientes (75%), de 1 a 40 ng/ml en 22 pacientes (20.4%) y mayor de 40 ng/ml en 5 pacientes (4.6%). En los controles, la Tg basal menor de 1 ng/ml se observó en 39 pacientes (70.9%), de 1 a 40 ng/ml en 12 pacientes (21.8%) y mayor de 40 ng/ml en 4 pacientes (7.3%). En los casos, la Tg basal menor de 1 ng/ml se observó en 42 pacientes (79.2%), de 1 a 40 ng/ml en 10 pacientes (18.9%) y mayor de 40 ng/ml en 1 paciente (1.9%). Estas diferencias no fueron significativas mediante la prueba de chi cuadrada ( $p = 0.36$ ).

La Tg estimulada fue menor de 1 ng/ml en 64 pacientes (59.3%), de 1 a 40 ng/ml en 38 pacientes (35.2%) y mayor a 40 ng/ml en 6 pacientes (5.6%). En los controles, la Tg estimulada menor de 1 ng/ml se observó en 27 pacientes (49.1%), de 1 a 40 ng/ml en 24 pacientes (43.6%) y mayor de 40 ng/ml en 4 pacientes (7.3%). En los casos, la Tg estimulada menor de 1 ng/ml se observó en 37 pacientes (69.8%), de 1 a 40 ng/ml en 14 pacientes (26.4%) y mayor de 40 ng/ml en 2 paciente (3.8%). Estas diferencias no fueron significativas mediante la prueba de chi cuadrada ( $p = 0.09$ ) (Ver Tabla 3)

### **Respuesta al tratamiento**

De acuerdo a la escala dinámica de riesgo se observó en el grupo general Excelente Respuesta en 32 pacientes (29.6%), Respuesta Bioquímica Incompleta en 4 pacientes (3.7%), Respuesta Estructural Incompleta en 59 pacientes (54.6%) e Indeterminada en 13 pacientes (12.0%).

En los controles (pacientes sin infiltrado linfocitario), la respuesta fue estructural incompleta en 34 de ellos (61.8%), excelente en 12 de ellos (21.8%), indeterminada en 7 (12.7%) y bioquímica incompleta en 2 (3.7%). En los casos (pacientes con infiltrado linfocitario), la respuesta fue estructural incompleta en 25 de ellos (47.2%), excelente en 20 (37.7%), indeterminada en 6 pacientes (11.4%) y bioquímica incompleta en 2 (3.7%). Estas diferencias en los recuentos fueron estadísticamente significativas mediante la prueba chi cuadrado para 3 grados de libertad ( $p \leq 0.05$ ). Bajo esta consideración, la

proporción de pacientes con respuesta estructural incompleta fue menor en los casos que en los controles, mientras que la proporción de pacientes con respuesta excelente fue mayor en los casos que en los controles) (Ver Tabla 4).

Retirando del análisis a los pacientes con respuesta indeterminada y agrupando en sólo dos categorías (con respuesta excelente y sin respuesta excelente) se realizó la tabla de contingencia correspondiente observándose que de los 48 pacientes en el grupo sin infiltrado linfocitario (controles) 12 tuvieron una respuesta excelente (25%), mientras que en los 48 pacientes con infiltrado linfocitario (casos) 20 tuvieron una respuesta excelente (41.6%). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas mediante la prueba chi cuadrada ( $p \leq 0.05$ ) (Ver Tabla 4).

Para la presencia de infiltrado linfocitario y la respuesta no excelente se obtuvo una razón de momios de 0.45 (OR = 0.45, 0.19 – 0.99 IC 95%) por lo que la presencia de infiltrado linfocitario puede considerarse un factor protector para una respuesta no excelente al tratamiento (respuesta bioquímica o estructural incompletas) (ver tabla 5).

En sentido inverso, la razón de momios para la presencia de infiltrado linfocitario y la respuesta excelente al tratamiento fue de 2.23 (OR = 2.23, 0.99-5.32 IC 95%) por lo que puede considerarse que el infiltrado linfocitario es un factor que se asocia a la respuesta excelente al tratamiento (ver tabla 6).

Para complementar el análisis se utilizó un modelo de regresión logística binaria con las variables del estudio y posteriormente se procedió a calcular el OR mediante  $e^b$ , se observó significancia estadística en el modelo ( $X^2 = 10.5$ ,  $p = 0.03$ ). Los OR calculados fueron para la edad 0.97 (IC 95% 0.94 – 0.99,  $p = 0.03$ ), para el sexo 0.88 (IC 95% 0.22 – 3.55,  $p = 0.87$ ), para el infiltrado linfocitario de 0.43 (IC 95% 0.17 – 0.96,  $p = 0.05$ ), para la radioterapia 4.6 (IC 95% 0.50 – 42.3,  $p = 0.17$ ), observándose significancia estadística en la edad y en el infiltrado linfocitario mediante la prueba de Wald.

Aunque inicialmente no se habían observado diferencias significativas en la edad de los pacientes de acuerdo a la presencia o ausencia de infiltrado linfocitario, el análisis de regresión logística demostró que la edad resulta ser una variable de confusión significativa

ya que se asocia a la respuesta al tratamiento. Al profundizar este análisis se encontró que, la media de la edad de los pacientes con respuesta excelente fue de 50.2 años ( $\bar{X} = 50.2$ ,  $s = 13.7$  años) y la media de la edad de los pacientes con respuesta no excelente fue de 42.8 años ( $\bar{X} = 42.8$ ,  $s = 16.8$  años), siendo estas diferencias estadísticamente significativas mediante la prueba t de Student ( $p = 0.02$ ).

## Discusión

La asociación casual entre la tiroiditis de Hashimoto (TH) y CPT fue descrita por primera vez por Dailey et al en 1955, (9) sin embargo al encontrarse en la literatura estudiada aun un tema de controversia con una causalidad no bien establecida se decide realizar el presente estudio, con el objetivo de valorar la respuesta al tratamiento mediante la escala dinámica de riesgo de pacientes con CPT en 2 grupos diferentes con y sin infiltrado linfocitario (casos y controles respectivamente). La coexistencia de estas dos enfermedades ha sido reportada en rangos desde 0.5-58.3%; en nuestro estudio la asociación de ambas entidades se identificó en 3 grados de asociación: en 24 pacientes (58%) grado 3 o Tiroiditis de Hashimoto, en 17 pacientes (26%) grado 2 o infiltración linfocitaria multifocal y en 12 pacientes (16%) infiltración linfocitaria focal.

En series pequeñas de pacientes con CPT, Kebebew et al (10) no encontró asociación entre el infiltrado linfocitario y baja recurrencia o menor frecuencia de metástasis a distancia. En el estudio realizado el USG de cuello mostró metástasis a ganglios (positivo) en 30 pacientes (27.8%) y sin datos de actividad tumoral en 78 pacientes (72.2%). En los controles, fue positivo en 22 pacientes (40%) y negativo en 33 pacientes (60%); en los casos fue positivo en 8 pacientes (15%) y negativo en 45 pacientes (85%).

En otros estudios realizados la asociación de Tiroiditis de Hashimoto y Carcinoma Papilar de Tiroides fue documentada desde hace mucho tiempo, en 1965 Hirabayashi y Lindsay (8) examinaron 9287 especímenes tiroideos, 752 de los cuales presentaron Tiroiditis de Hashimoto; carcinoma coexistente estuvo presente en 22.5% de las glándulas con Tiroiditis de Hashimoto en contraste con 2.4% en aquellas sin ningún signo histopatológico de Tiroiditis de Hashimoto.

En un metaanálisis realizado por Singh et al (16), la incidencia de Carcinoma Papilar de Tiroides se reportó 2.7 veces más alto en pacientes con Tiroiditis de Hashimoto. Sin embargo, la principal limitación para este estudio fue que estaba llevado a cabo en pacientes que ya tenían tiroidectomía, otra limitación fue la heterogeneidad en los

criterios para definir Tiroiditis de Hashimoto. Como criterio estricto, TH es un diagnóstico histopatológico caracterizado por infiltrado linfocitario generalizado en la glándula tiroidea; sin embargo, el Cáncer Papilar de Tiroides es frecuentemente asociado a infiltración linfocitaria en grado importante en la ausencia de signos típicos de tiroiditis autoinmunitaria y puede representar una respuesta de antígenos tumorales debido a la disrupción de folículos normales por la invasión neoplásica (21). En el presente estudio además de ver la asociación entre los diferentes grados de infiltración linfocitaria en pacientes con CPT se evaluó la respuesta al tratamiento en 6 años de evolución tomando en cuenta el perfil bioquímico con el nivel de Tiroglobulina basal y estimulada y estudio de imagen y rastreo corporal para ver recurrencia, determinado ante el hallazgo de metástasis.

Análisis multivariados en estudios subsecuentes revelaron que el infiltrado linfocitario no fue un predictor independiente de un buen pronóstico en pacientes con CPT (22). En nuestro estudio la presencia de infiltrado linfocitario puede considerarse un factor protector para una respuesta no excelente al tratamiento.

## Conclusiones

El estudio se realizó para ver si existe alguna asociación entre el infiltrado linfocitario de la glándula tiroides en pacientes con cáncer papilar de tiroides y determinar si repercute con un mejor o peor pronóstico en la evolución y respuesta al tratamiento en 6 años.

Al estudiar la presencia (grupo1) y ausencia de infiltrado linfocitario (grupo 2) y sus diferentes grados del mismo: correspondiendo el primer grupo al grado 0 (sin infiltrado linfocitario) y el segundo grupo a los diversos grados de infiltrado linfocitario: grado 1 con infiltrado linfocitario focal; grado 2 con infiltrado linfocitario multifocal y grado 3 con infiltrado linfocitario completo o tiroiditis de Hashimoto, se determina que pacientes con infiltrado linfocitario tuvieron una respuesta excelente en la escala dinámica de riesgo a comparación del grupo sin infiltrado linfocitario.

Con el presente estudio podemos concluir que la presencia de infiltrado linfocitario es un factor que se asocia a un mejor pronóstico al tratamiento en pacientes con cáncer papilar de tiroides.

## Bibliografía

1. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Review: Hashimoto thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):474-482.
2. Kontreck A, Barczynski M, Nowak W, Wierchowzki W. Risk of lymph node metastases in multifocal papillary thyroid cancer associated with Hashimoto's thyroiditis. *Langenbecks Arch Surg.* 2014; 399(2):229-36.
3. Repplinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler JT, Haymart M, Chen H. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *J Surg Res.* 2008;150(1):49-52.
4. Ferla J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base N° 11 (Internet). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
5. SECRETARIA DE SALUD. Perfil epidemiológico de los tumores en México, 2011, [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2011/mo-nografias/P\\_EPI\\_DE\\_LOS\\_TUMORES\\_MALIGNOS\\_M%C3%A9xico.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2011/mo-nografias/P_EPI_DE_LOS_TUMORES_MALIGNOS_M%C3%A9xico.pdf).
6. Zhang L, Li H, JiQH, Zhu YX, Wang ZY, Wang Y, Huang CP, Shen Q, Li DS, Wu Y. The Clinical features of papillary Thyroid cancer in Hashimoto's thyroiditis patients from an area with a high prevalence of Hashimoto's disease. *BMC Cancer.* 2012;21(12):6-10.
7. Kim KW, Park YJ, Kim EH, Park SY, Park do J, AhnSH, Park do J, Jang HC, Cho BY. Elevated risk of papillary thyroid cancer in korean patients with Hashimoto's thyroiditis. *Head Neck.* 2011;33(5):691-695.
8. Ahn D, HeoSJ, Park JH, Kim JH, SohnJH, Park JY, Park SK, Park J. Clinical relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer. *ActaOncol.* 2011;50(8):1228-1234.
9. Dailes Me, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasm to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch Surg.* 1955;70(2):291-297.
10. Del Rio P, Cataldo S, Sommaruga L, Concione L, ArcuriMF, Sianesi M. The association between papillary carcinoma and chronic lymphocytic thyroiditis: does it modify the prognosis of cancer? *Minerva Endocrinol.* 2008;33(1):1-5.
11. Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PP. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):458-463.

12. Kim SK, Song KH, Lim SD, Lim YC, YooYB, Kim JS, Hwang TS. Clinical and pathological features and the BRAF (V600E) mutation in patients with papillary thyroid carcinoma with and without concurrent Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2009;19(2):137-141.
13. Huang BY, Hseuh C, Chao TC, Lin KJ, Lin JD. Well-differentiated thyroid carcinoma with concomitant Hashimoto's thyroiditis present with less aggressive clinical stage and low recurrence. *Endocr Pathol*. 2011; 22(3):133-139.
14. Hirabayashi RN, Lindsay S. The relation of thyroid carcinoma and chronic thyroiditis. *Surg Gynecol Obstet*. 2005;121:243-252.
15. Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. *Surgery*. 1999;126(2):1070-1076.
16. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):474-482.
17. Larson SD, Jackson LN, et al. Increased incidence of well differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto's thyroiditis and the role of the PI3k/Akt pathway. *J Am Coll Surg*. 2007;204:764-773.
18. Giordano C, StassiG, De Maria R, et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science*. 1997;275:960-963.
19. Kimura H, Yamashita S, Namba H, et al. Interleukin-1 inhibits human thyroid carcinoma cell growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75:596-602.
20. Mc Conahey WM. Hashimoto's thyroiditis. *Med Clin North Am*. 1972; 56(4):556-596.
21. Wirtschafter A, Schmidt R, Rosen D, Kundu N, Santoro M, Fusco A, Multhaupt H, Atkins JP, Rosen MR, Keane WM, Rothstein JL. Expression of the RET/PTC fusion gene as a marker for papillary carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Laryngoscope*. 2007;117(1):95-100.
22. Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PP. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 74(2):458-463.
23. Konturek A, Barczynski M, Wierchowaki W, Stopa M, Nowak W. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto's thyroiditis. *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398(3):389-394.

## ANEXOS

### Hoja de recolección de datos

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**HECMNR "Dr. Antonio Fraga Mouret"**  
**Hoja de captura de datos del paciente con cáncer papilar de tiroideo**

FECHA: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / 201\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_ Filiación: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años. Género: (F) (M)

**ANTECEDENTES:**

Familiares con cáncer tiroideo (Si) (No)

¿Quién? \_\_\_\_\_

Familiares con otro tipo de cáncer: (Si) (No) ¿Quién yCuál? \_\_\_\_\_

Tabaquismo: (No) (Si) Cajetillas/año \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ años (Suspendido) \_\_\_\_\_ años

Exposición a radiaciones (Si) (No) edad \_\_\_\_\_ motivo: \_\_\_\_\_

Comorbilidad: (Si) (No) ¿Cuál(es)? \_\_\_\_\_

**BAAF de envío:** \_\_\_\_\_ FOLIO: \_\_\_\_\_

**CIRUGÍA:** Fecha: \_\_\_\_\_ Cirujano: \_\_\_\_\_ Hospital: \_\_\_\_\_

Tiroidectomía (Total) (Subtotal) (Otro): \_\_\_\_\_

**HISTOPATOLÓGICO:** \_\_\_\_\_ FOLIO: \_\_\_\_\_

Tumor: (Único) (Múltiple) (Mixto) Especifique: \_\_\_\_\_

Tamaño (En caso múltiple del más grande): \_\_\_\_\_ cm. Invasión: \_\_\_\_\_

Resección ganglios (No se realizó) Afirmativo: (Compartimiento central VI) (Lateral II-IV) (Radical) Otro: \_\_\_\_\_

Metástasis a distancia: (No) En caso afirmativo (Pulmón) (Hígado) (Cerebro) (Hueso) Otro: \_\_\_\_\_

**ESTADIFICACIÓN:** TNMp VII:... (T1a) (T1b) (T2) (T3) (T4a) (T4b) (TX)..... (N0)(N1a)(N1b) (NX)..... (M0) (M1) (MX)

**ESTADIO** (I) (II) (III) (IVA) (IV B) (IV C) **RIESGO:** (Bajo) (Alto)

**RADIOYODO:**

FECHA											
DOSIS (mCi)											
RESULTADO RASTREO (+/-)											
DOSIS ACUMULADA											

**RADIOTERAPIA:** (Si) (No) Año: \_\_\_\_\_ Dosis actual de Levotiroxina: \_\_\_\_\_ mcg/día

**ESTUDIOS DE SEGUIMIENTO**

FECHA (Año)											
TSH											
TIROGLOBULINA											
ANTICUERPOS											

**ULTRASONOGRAFIA DE CUELLO**

Año											
Resultado											

SAT: sin actividad tumoral. AS: adenopatía sospechosa. TTR: tejido tiroideo residual

**EVOLUCION:** En caso de metástasis: Año: \_\_\_\_\_ Sitio: \_\_\_\_\_

(Tg elevada / Rastreo negativo) Otro: \_\_\_\_\_

**Año Libre de Enfermedad:** \_\_\_\_\_ **De recidivar año:** \_\_\_\_\_ **Sitio:** \_\_\_\_\_

## Tablas

Variables		Valores
<b>Población total (n)</b>		108
<b>Sexo</b>	Mujeres	96 (88.9%)
	Hombres	12 (11.1%)
<b>Infiltrado linfocitario</b>	Infiltrado Grado 0	55 (50.9%)
	Infiltrado Grado 1	17 (15.7%)
	Infiltrado Grado 2	12 (11.1%)
	Infiltrado Grado 3	24 (22.2%)
<b>Edad</b>		45.2 ±16 años
TABLA 1. Características de la muestra		

Variables		Casos	Controles	Estadístico	Valor de p
<b>Sexo</b>	Hombre	6 (11.3%)	6 (10.9%)	0.005 <sup>a</sup>	0.59
	Mujer	47 (88.7%)	49 (89.1%)		
<b>Radioterapia</b>	Recibió	5 (9.4%)	4 (7.3%)	0.17 <sup>a</sup>	0.69
	No Recibió	48 (90.6%)	51 (92.7%)		
<b>Edad (años)</b>		45.1 ± 17.3	45.3 ± 14.7	0.08 <sup>b</sup>	0.94
<sup>a</sup> Chi Cuadrado, <sup>b</sup> t de Student					
TABLA 2. Resultados de las variables demográficas y de confusión en la muestra.					

Variables		Casos	Controles	Estadístico	Valor de p
<b>Rastreo corporal</b>	Positivo	21 (39.6%)	23 (41.8%)	0.54 <sup>a</sup>	0.48
	Negativo	32 (60.4%)	32 (58.2%)		
<b>USG de cuello</b>	Metástasis ganglionares	8 (15%)	22 (40%)	8.35 <sup>a</sup>	<b>0.01</b>
	Sin actividad tumoral	45 (85%)	33 (60%)		
<b>Tg Basal</b>		12.5 ± 43.2	3.5 ± 9.4	1143 <sup>b</sup>	0.05
<b>Tg Estim.</b>		15.1 ± 50.6	4.0 ± 11.3	1174 <sup>b</sup>	0.11
<sup>a</sup> Chi Cuadrado, <sup>b</sup> U de Mann-Whitney					
TABLA 3. Resultados de las variables dependientes en la muestra.					

Variables		Casos	Controles	Estadístico	Valor de p
<b>Respuesta al tratamiento*</b>	Excelente	20 (37.7%)	12 (61.8%)	3.41 <sup>a</sup>	0.03
	Bioquímica Incompleta	2 (3.7%)	2 (3.7%)		
	Estructural Incompleta	25 (47.2%)	34 (61.8%)		
	Indeterminada	6 (11.4%)	7 (12.7%)		
	Total	53 (100%)	55 (100%)		
<b>Respuesta al tratamiento**</b>	Excelente	20 (41.6%)	12 (25%)	3.28 <sup>a</sup>	0.05
	No Excelente	28 (58.4%)	36 (75%)		
	Total	48 (100%)	48 (100%)		

<sup>a</sup> Chi Cuadrado, <sup>b</sup> U de Mann-Whitney \*Variable con 4 categorías \*\*Variable dicotómica, se retiró del análisis los sujetos con respuesta indeterminada y se agrupó en la categoría de “no excelente” los pacientes con respuesta bioquímica incompleta y estructural incompleta.

TABLA 4. Respuesta al tratamiento.

Variables		Infiltrado Linfocitario		Totales
		Presente	Ausente	
<b>Respuesta al tratamiento</b>	No Excelente	28 (58.4%)	36 (75%)	48
	Excelente	20 (41.6%)	12 (25%)	48
<b>Totales</b>		48	48	96

Chi cuadrada = 3.28, p = 0.05

TABLA 5. Tabla de 2 x 2 para cálculo de OR de la asociación infiltrado linfocitario presente vs respuesta no excelente.

Variables		Infiltrado Linfocitario		Totales
		Presente	Ausente	
<b>Respuesta al tratamiento</b>	Excelente	20 (41.6%)	12 (25%)	48
	No Excelente	28 (58.4%)	36 (75%)	48
<b>Totales</b>		48	48	96

Chi cuadrada = 3.28, p = 0.05

TABLA 6. Tabla de 2 x 2 para cálculo de OR de la asociación infiltrado linfocitario presente vs respuesta excelente.

Variable	B	OR (e <sup>B</sup> )	IC 95%	Estadístico	Valor de p
Sexo	-0.12	0.88	0.22 – 3.55	0.03 <sup>a</sup>	0.87
Edad	-0.03	0.97	0.94 – 0.99	4.67 <sup>a</sup>	0.03*
Radioterapia	1.53	4.62	0.50 – 42.3	1.84 <sup>a</sup>	0.17
Infiltrado linfocitario	-0.85	0.43	0.17 – 0.96	3.38 <sup>a</sup>	0.05*
<sup>a</sup> Prueba de Wald. <sup>b</sup> El modelo presentó significancia estadística mediante chi cuadrada con 4 grados de libertad ( $\chi^2 = 10.5$ , $p = 0.03$ )					
TABLA 7. Modelo de regresión logística binaria <sup>B</sup> .					

Variables		Edad (años) $\bar{X} \pm S$
Respuesta al tratamiento	Excelente	50.2 ± 13.7
	No Excelente	42.8 ± 16.8
t de Student = 2.15, p = 0.02		
TABLA 8. Diferencia de medias para la edad de acuerdo a la respuesta al tratamiento		

## Gráficos







