



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MEXICO  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TITULO:

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS, IMAGENOLÓGICAS Y  
FUNCIONALES DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD METASTÁSICA  
PULMONAR POR CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES**

TESIS QUE PRESENTA:

**DRA ASHLI GUADALUPE AQUINO BONILLA**  
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN  
ENDOCRINOLOGIA

TUTOR PRINCIPAL:

**DRA. IRMA HERNÁNDEZ GARCÍA**

CO-TUTORES:

**M. en C. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERIA**  
**DR. ALEX FRANCISCO HERNÁNDEZ MARTINEZ**



CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México





**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

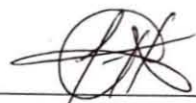
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

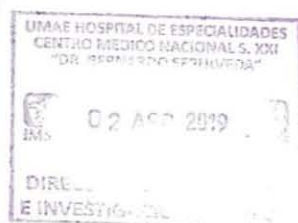
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

  
\_\_\_\_\_  
**DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITA DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

  
\_\_\_\_\_  
**DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**  
TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA  
UMAE HOSPITA DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

  
\_\_\_\_\_  
**DOCTORA IRMA HERNÁNDEZ GARCÍA**  
ASESOR CLÍNICO  
ENDOCRINOLOGÍA  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA



  
\_\_\_\_\_  
**M. LIC. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA**  
ASESOR METODOLOGICO  
ENDOCRINOLOGÍA  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y UNIDAD DE  
INVESTIGACION EN ENDOCRINOLOGIA EXPERIMENTAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL  
SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Lunes, 29 de julio de 2019**

Dra. Irma Hernández García

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**Características, clínicas, bioquímicas, imagenológicas y funcionales de los pacientes con enfermedad metastásica pulmonar por cáncer diferenciado de tiroides**" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-221

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

**IMSS**

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA

**DEDICATORIA:**

*A quienes sin importar el camino que elija, siempre han estado conmigo en presencia, apoyo y caminando a mi lado apremiándome cuando dudo,*

*Alain, Guillermo y Martha.*

*A las personas que fueron mis compañeras de viaje y se convirtieron en compañeras de vida.*

*A quienes siempre estuvieron, están y estarán conduciéndome a pesar de estar en las estrellas.*

*A todos los que decidieron confiar en mí.*

# ÍNDICE

1. Resumen .....	6
2. Marco teórico.....	9
3. Justificación .....	20
4. Planteamiento del problema.....	20
5. Objetivos.....	21
6. Material y métodos.....	21
6.1 Tipo de estudio.....	21
6.2 Población fuente.....	21
6.3 Diseño de estudio.....	21
6.4 Criterios de selección.....	23
6.5 Definición de la variables.....	24
7. Logística.....	29
8. Resultados .....	31
9. Discusión .....	47
10. Conclusiones .....	54
11. Bibliografía.....	55
Anexos.....	62

## **RESUMEN**

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) ha incrementado su incidencia en los últimos años, sin embargo tiene buen pronóstico cuando recibe un manejo integral. Hasta un 20% de los casos pueden presentar metástasis a distancia, y cuando se presentan los pulmones son el sitio más afectado. Además de reducir la esperanza de vida las metástasis pulmonares afectan su función y deterioran la calidad de vida. El tratamiento de estas lesiones con radioyodo podría agravar este escenario. Aun no existe un consenso sobre como evaluar y tratar estas metástasis sin efectos adversos serios y en nuestro país no hay datos claros sobre el comportamiento de la enfermedad considerando que muchos pacientes se presentan en etapas avanzadas y con limitaciones en la disponibilidad de terapias blanco moleculares que podrían detener la progresión de la enfermedad.

Planteamiento y justificación: La clínica de cáncer de tiroides del H. Especialidades UMAE Siglo XXI IMSS atiende rutinariamente a más de 200 pacientes al mes, y se evalúan entre 30 a 50 casos nuevos de nódulos tiroideos también mensualmente, de estos se estima que 10% tendrán cáncer y una quinta parte podrían tener metástasis pulmonares o desarrollarlas a futuro. Ya que aún no hay un consenso sobre el manejo y seguimiento ideal para estos pacientes se debe evaluar la carga real que representan estos casos en nuestra unidad para que a futuro se puedan implementar estudios que optimicen tiempo y recursos para su manejo.

Objetivo: Describir las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los pacientes con enfermedad metastásica pulmonar por CDT durante su seguimiento en la Clínica de Cáncer de Tiroides del Hospital de Especialidades del CMN SXXI, I.M.S.S.

Material, métodos, aspectos éticos y financiamiento: Se estudiarán los pacientes con CDT y metástasis pulmonares, se revisarán los expedientes clínicos y radiológicos previo consentimiento. Se analizarán las características demográficas de los pacientes, características del tumor (variante, tamaño, extensión, afección ganglionar, etc), tratamientos (cirugía, radioyodo, radioterapia externa), riesgo de recurrencia de acuerdo a la estadificación propuesta por la Asociación Americana

de Tiroides (ATA), riesgo de mortalidad usando la escala TNM. Las concentraciones de los marcadores tumorales (tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina). Se determinará afección de la función pulmonar por las metástasis mediante las pruebas de funcionamiento pulmonar. Los datos se analizarán usando estadística no paramétrica con SPSS v 21.0 con medidas de tendencia central y dispersión. Se considerará significativa una  $p < 0.05$ .

Ya que se trata de un estudio retrospectivo no se solicitarán estudios ni visitas adicionales y no se solicitarán recursos financieros. Ya que no se harán intervenciones a los pacientes se considera con un riesgo menor al mínimo. Se aclara que la mayor parte de los pacientes acuden regularmente a consulta de endocrinología y los estudios y procedimientos solicitados forman parte del seguimiento habitual de esta enfermedad.



<b>1. Datos del Alumno</b>	
Apellido paterno	Aquino
Apellido materno	Bonilla
Nombre (s)	Ashli Guadalupe
Teléfono	222 559 3063
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Endocrinología
No de Cuenta	518210546
<b>2. Datos de los Asesores</b>	
Apellido paterno	Hernández
Apellido materno	García
Nombre (s)	Irma Ramírez Renteria Claudia
<b>3. Datos de la Tesis</b>	
Título	Características, clínicas, bioquímicas, imagenológicas y funcionales de los pacientes con enfermedad metastásica pulmonar por cáncer diferenciado de tiroides.
Subtítulo	
No de páginas	
Año	2020
Número de registro	R-2019-3601-221

## MARCO TEÓRICO

### **Cáncer diferenciado de tiroides. Epidemiología y presentación clínica.**

El cáncer diferenciado de tiroides es la neoplasia maligna endocrina más común, representa entre el 1-2% de los todos los cánceres<sup>1</sup>. Tan sólo en Estados Unidos de Norteamérica se documentaron cifras con el triple de incidencia desde el año 1975 con 4.9 de 100 000 habitantes al 2009 de 14.3 por 100 000 habitantes. De acuerdo al comportamiento epidemiológico de esta enfermedad se espera que para el año 2019 se convierta en la tercera causa de cáncer en mujeres, ocasionando un gasto en la economía norteamericana de entre 19-21 billones de dólares<sup>2</sup>.

En nuestro país durante el año 2002 se documentaron 1937 casos de cáncer tiroideo de 108,064 neoplasias malignas, la relación mujeres y hombres afectados fue de 4.4:1, así como se reportaron 460 muertes secundaria a cáncer tiroideo, estableciendo una tasa de mortalidad 0.4 por 100,000 habitantes<sup>9</sup>; de acuerdo con los datos reportados en el portal en línea de la OMS, para el 2018 la incidencia en ambos sexos, sin importar la edad fue de hasta el 8.9%, por debajo del cáncer de próstata, mama, colon y recto y cérvico úterino<sup>3-6</sup>.

Los factores de riesgo para su desarrollo incluyen desde historia familiar, mutaciones codificantes de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), BRAF e incluso circunstancias que facilitan la aparición de estas mutaciones como ingesta de yodo y exposición a radiación<sup>7-9</sup>.

La manifestación principal es la de nódulo tiroideo y se consideran con riesgo de malignidad si está indurado y además el paciente tiene adenopatía. Con este contexto clínico los estudios de mayor utilidad son el ultrasonido (USG) de cuello y la Biopsia por aspiración fina (BAAF)<sup>10</sup>.

El USG tiroideo tiene una sensibilidad del 19 al 67%<sup>10-14</sup> en comparación con la palpación para la detección de este tipo de neoplasias. Debido a estas limitaciones fue necesaria la creación de una clasificación ultrasonográfica de donde surgió el TIRADS, propuesta por el Colegio Americano de Radiología (ACR) que pretende establecer riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo tomando en cuenta ciertas características sonográficas a las que se les otorga una puntuación, la suma de este

puntaje indica la necesidad o no de realizar la BAAF, a mayor puntaje también aumenta la probabilidad de que un nódulo sea maligno<sup>16</sup>.

La citología de la muestra obtenida por la BAAF se analiza usando la clasificación de Bethesda, siendo las categorías diagnósticas Bethesda V y VI las que tienen una alta probabilidad de malignidad (hasta 75% y 99% respectivamente), por lo que ambas son candidatas a cirugía<sup>16-18</sup>.

### **Etiopatogenia**

La mayoría de los tumores surgen de las células foliculares tiroideas que agrupadas en esferas forman el folículo, que es la unidad funcional de la glándula dentro del cual se organifican y almacenan las hormonas tiroideas que son liberadas por la activación del receptor de TSH de acuerdo a las necesidades fisiológicas.

Del total de los tumores malignos de tiroides el carcinoma papilar y sus variantes representan el 84%, mientras que el carcinoma folicular y sus subtipos en los que se presenta alcanzan menos del 5%, el resto está representado por neoplasias menos comunes como el cáncer medular, el anaplásico y el carcinoma de células de Hürtle<sup>19</sup>.

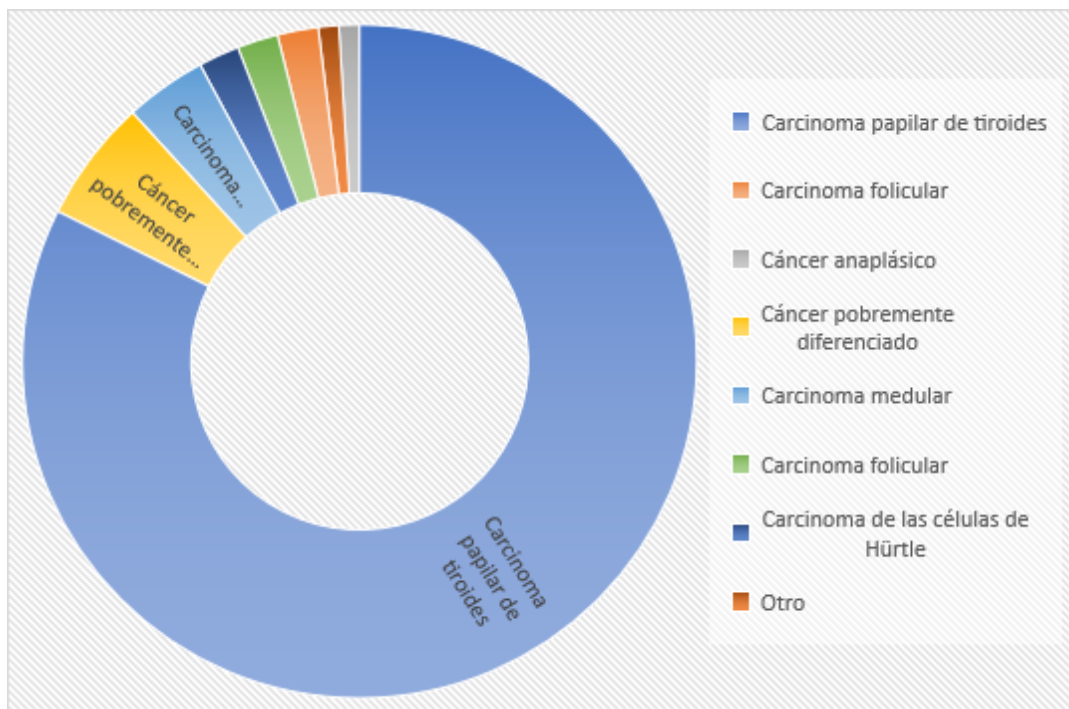


Gráfico 1. Distribución de las principales variantes de cáncer diferenciado de tiroides.

Los estudios moleculares de estos tumores han revelado que existen varias alteraciones que comprometen vías de señalización que favorecen la proliferación celular, angiogénesis e inhibición de apoptosis.

Es importante tener en cuenta las mutaciones presentes en las diferentes estirpes celulares del CDT suelen traducirse en un fenotipo particular como la variabilidad histológica o la agresividad del tumor.

En el cáncer tiroideo, varias mutaciones oncogénicas conducen a la activación de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) y vías de señalización de la fosfoinositol 3 cinasa (PI3K) las cuales son cruciales para la iniciación y progresión del tumor. Mecanismos comunes de mutaciones de genes en el cáncer son las mutaciones puntuales y rearrreglos cromosómicos. Con respecto al cáncer papilar las mutaciones del gen BRAF (V600 E) se han encontrado en el 40 a 60% de los casos y la presencia del rearrreglo RET/PTC en el 20%<sup>19-21</sup>.

Para el caso de los cánceres foliculares las mutaciones del gen RAS se han descrito en el 40 a 50% de estos tumores, el rearreglo *PAX 8/PPAR $\gamma$*  (35%), *PIK3CA* y *PTEN* (<10%)<sup>21-22</sup>.

Los pacientes con CDT suelen tener un pronóstico favorable, para el cáncer papilar la sobrevida a 10 años es de 90%, para el folicular, de hasta 85%, esto está influenciado por 3 factores a mencionar: a) características propias del paciente, b) Propias del tumor y c) asociadas al tratamiento. En los factores relacionados con pronóstico desfavorable con riesgo de recurrencia y mortalidad por metástasis a distancia tenemos; a) por parte del paciente; edad avanzada (mayores de 55 años), género (en varones el comportamiento tiende a ser un poco más agresivo), b) por parte del tumor; tamaño (principalmente aquellos de >4 cm), que sea una variante agresiva (ej. papilar de células altas), tener infiltración ganglionar con ruptura capsular y/o extensión extratiroidea macroscópica, y presentar metástasis a distancia al momento del diagnóstico, c) en las relacionadas al tratamiento destacan la resección incompleta del tumor y la ausencia de captación del radioyodo por parte del tejido residual <sup>23-28</sup> .

### **Tratamiento del CDT**

El tratamiento del CDT descansa en una triple estrategia; a) cirugía, b) radioyodo, c) supresión de TSH.

La cirugía en la mayoría de los casos consiste en realizar tiroidectomía total/casi total, basándose en la resección de la glándula en su totalidad en búsqueda de erradicar también la masa de tejido canceroso. Esta conducta sin embargo es cuestionada en presencia de los microcarcinomas, lesiones que por definición tienen <1 cm de diámetro en su dimensión mayor. Consensos recientes también cuestionan la utilidad de la tiroidectomía extensa a lesiones que afecten solo un lóbulo y que tengan un diámetro de < 4 cm, favoreciendo así resecciones subtotales en donde la extirpación del lóbulo afectado podría tener un pronóstico similar al de la resección completa de la glándula, con el beneficio de una menor tasa de complicaciones inherentes al procedimiento (hipoparatiroidismo y lesión de nervios

recurrentes). Controversia también existente en cuanto a extender la cirugía a resección profiláctica de las cadenas ganglionares del compartimiento central, no así cuando el cirujano decide su resección porque lo encuentra infiltrado. Para eso es importante considerar que en 2/3 partes de los casos ya existe afección ganglionar al momento de la cirugía<sup>28, 29</sup>.

El empleo del radioyodo postcirugía desde hace décadas está considerado con la finalidad de “barrer” con el isótopo 131 (<sup>131</sup>I) la masa de tejido microscópico (o al menos de bajo volumen) no resecado por la cirugía y así destruirlo con radiación beta, dicho remanente frecuentemente es no visible a los ojos del cirujano. Su dosificación en la gran mayoría de los casos se ha realizado con base en dosis empíricas “altas” de entre 100 – 150 mCi, aunque se tienen descripciones de dosis calculadas por dosimetrías complicadas en donde aparentemente no hay superioridad a las administradas por un cálculo empírico. Guías para emplear radioyodo también han cuestionado estas dosis que parecieran altas y para tumores de bajo riesgo favorecen el empleo de dosis bajas (alrededor de 30 mCi). Se acepta que en el caso de los microcarcinomas tratados con tiroidectomía total/casi total, el empleo de radioyodo no ofrece ventaja adicional y por ello no debe administrarse<sup>2</sup>. Se debe resaltar que la cirugía seguida de radioyodo, con la base al menos teórica de que debió haber eliminado la totalidad de tejido tiroideo (tanto el neoplásico como el sano) en la mayoría de los casos, convierte a la tiroglobulina en el marcador para la vigilancia bioquímica posterior y que será de suma utilidad, solo limitada para los casos en donde los anticuerpos antitiroglobulina interfieren con el ensayo de tiroglobulina dando mediciones “a la baja”<sup>2, 30</sup>.

La supresión de TSH tiene como punto de partida la capacidad que tiene esta hormona hipofisaria de regular y promover el crecimiento de la célula tiroidea, tanto la normal como la neoplásica. Los niveles de supresión están sugeridos por guías y debe de aclararse que son recomendaciones con bajo nivel de evidencia, aunque parece ser que el beneficio de la supresión está restringido a los cánceres de conducta más agresiva. Se debe tomar en cuenta que la supresión de TSH implica un estado de hipertiroidismo subclínico y que puede tener, sobre todo en pacientes

de edad avanzada o con comorbilidades (ej. hipertensión o cardiopatía) implicaciones de riesgo cardiovascular (empeoramiento de la hipertensión, disfunción ventricular, arritmias) y óseas (progresión acelerada a osteopenia/osteoporosis)<sup>2, 31</sup>.

Un punto de discusión en el tratamiento concierne al uso de la radioterapia externa (RTE). Sin duda se debe de considerar en aquellas situaciones de cánceres con extensión a estructuras vecinas como músculos, esófago y tráquea y que frecuente el cirujano reportó la presencia de una neoplasia invasiva que no se pudo resear en su totalidad. Es esperable que con la RTE se tengan complicaciones que van desde locales superficiales como mucositis y dermatitis, hasta profundas como la estenosis esofágica. La fibrosis como resultado de la RTE puede ser una limitante que complique al cirujano la reintervención cuando se presenta su necesidad por persistencia o recurrencia ganglionar de la enfermedad<sup>32</sup>.

### **Metástasis a distancia en cáncer diferenciado de tiroides**

Hasta el día de hoy, los mecanismos que predisponen a la diseminación metastásica distal son desconocido. Se calcula que entre 3-15% de los pacientes con CDT las tendrán al momento del diagnóstico y frecuentemente detectadas en el rastreo corporal tardío (postyodo). En el resto se diagnosticarán en el seguimiento, un 15% podrán presentarse tras 10 años del diagnóstico, siendo los órganos más frecuentemente afectados pulmones (50%), huesos (25%), ambos (20%) y en menor porcentaje en cerebro, hígado e incluso piel <sup>1, 33</sup>. Sitios raros donde se han reportado metástasis son suprarrenales, músculo, parótida, ovario y mama <sup>33</sup>.

### **Manifestaciones clínicas de metástasis pulmonares**

Generalmente los pacientes que tienen actividad tumoral pulmonar se encuentran asintomáticos. Como mencionamos previamente, estas lesiones frecuentemente son detectadas porque el rastreo postdosis detecta su presencia. La actividad extracervical puede sospecharse en presencia de niveles elevados de tiroglobulina

(Tg) y US de cuello para búsqueda de actividad ganglionar negativa. La radiografía de tórax tiene baja sensibilidad. Su detección generalmente se hace con la tomografía de tórax. Solo cuando se presenta actividad progresiva, importante, que frecuentemente correlaciona con concentraciones muy altas de Tg el paciente puede cursar con disnea, tos y hemoptisis. En esta situación clínica es frecuente que se presente la pérdida de peso como una manifestación de un estado neoplásico muy avanzado<sup>1</sup>.

Los estudios de imagen pueden presentar dos patrones de afección pulmonar: micro y macronodular, generalmente bilateral y que de no tener en cuenta los antecedentes harían pensar en una enfermedad intersticial.<sup>1, 3, 34</sup>.

### **Tratamiento de las metástasis pulmonares**

El tratamiento de las metástasis pulmonares es con radioyodo. Algunos estudios han reportado remisiones variables desde el 22 al 78% de la actividad pulmonar, sobre todo en presencia de lesiones micronodulares ( $\leq 5$  mm) aun ávidas por radioyodo<sup>1, 34</sup>.

Sin embargo se estima que una tercera parte de los pacientes se volverán refractarios al este tratamiento, esta refractariedad se define por alguna de estas características: enfermedad que no capte  $^{131}\text{I}$ , pérdida de la capacidad para captar  $^{131}\text{I}$  en lesiones que previamente si captaban, captación de radiofármaco en algunos sitios y en otros no, metástasis que progresan a pesar de presentar gran avidéz por radiofármaco después de 12 a 16 meses de una dosis terapéutica administrada previamente, ausencia de curación tras dosis acumuladas  $\geq 600$  mCi, esto representa reducción de sobrevida de hasta 25-40% a los 5 años y de menos del 10% a los 10 años de seguimiento<sup>1, 8</sup>. Vale la pena mencionar que es frecuente que cuando se documenta que la actividad pulmonar no capta yodo, de forma inversa se demuestra captación de fluorodeoxiglucosa (FDG) en el PET/CT, esta situación se considera de muy mal pronóstico<sup>35, 36</sup>.



El hecho de que un tumor tiroideo (primario o metastásico) no capte radioyodo puede deberse a la ausencia del simportador sodio-yodo (NIS) en las células foliculares neoplásicas, específicamente las que diseminaron al pulmón, lo que incapacita la utilidad de administrar dosis subsecuentes de este radiofármaco<sup>2, 33, 38</sup>. De acuerdo a las recomendaciones de la ATA ante una neoplasia radioresistente y progresiva con afección pulmonar y/o sistémica puede considerarse el empleo de terapias alternativas como inhibidores multicitinasas, de las que el beneficio se limita a frenar progresión de enfermedad y de los que se deben de considerar sus efectos adversos<sup>1, 4</sup>.

Se ha comentado que el tamaño inicial de las lesiones metastásicas a pulmón son el mejor marcador pronóstico en los casos en los que no hay metástasis en otros sitios<sup>32</sup>. El estudio Kim y colaboradores, reportó en el 2017 que en un grupo retrospectivo de 112 pacientes con CDT metastásico confinado a pulmón, se encontraron metástasis  $\geq 1$  cm en el 24% de los pacientes quienes además fueron los que tuvieron peores respuestas bioquímicas y un estadio más avanzado ( $p < 0.01$ ) independientemente de la captación de yodo. Al ajustar por edad, sexo, sitio del tumor primario, invasión extratiroidea, nódulos cervicales afectados, tiempo con las metástasis pulmonares, avidéz por el yodo, este grupo también reportó menores tiempos libres de progresión (TLP) y sobrevida específica por cáncer (SEC). Solamente en el grupo menor a 1 cm (micronodular) se encontró que la captación de yodo por la metástasis si mejora el pronóstico. El TLP y SEC son  $> 90\%$  en las metástasis pulmonares micronodulares a 2 años, mientras que la TLP y SEC de las metástasis macronodulares fue de aproximadamente 8 y 10 meses respectivamente. De manera importante, este grupo reportó que la TgS inicial no fue significativamente mayor entre los grupos de metástasis micro y macronodular (48 vs 75 ng/mL,  $p = 0.587$ ).<sup>39</sup>

Ellos consideraron el diagnóstico a partir de rastreos diagnósticos o terapéuticos, TAC de tórax, tele de tórax o PET/CT con <sup>18</sup>F o confirmación patológica de los nódulos. No se comenta cual es el protocolo para realizar estos estudios en su centro, solo se comenta que se hicieron cada 6 a 12 meses según fuera necesario. Consideraron efectiva la respuesta bioquímica 6 a 12 meses posterior a una dosis

de radioyodo cuando la tiroglobulina suprimida (TgS) o los anticuerpos anti tiroglobulina (AbTg) disminuyeron de la siguiente forma: reducción de TgS  $\geq 25\%$  con anticuerpos negativos o reducción de  $\geq 50\%$  de los anticuerpos cuando eran positivos. Estable cuando la reducción fue  $< 25\%$  TgS y  $< 50\%$  AbTg o inefectiva cuando hubo un incremento  $\geq 25\%$  TgS o incremento de  $\geq 50\%$  AbTg. Se usaron los criterios RECIST (Criterios de Evaluación de Respuesta en tumores sólidos) <sup>33</sup> para evaluación de los macronódulos y los micronódulos usando los criterios del estudio de Sabra y colaboradores, en donde un incremento mayor a 5 mm en un nódulo cuyo diámetro máximo inicial fuera  $< 1$  cm se consideraba como progresión. <sup>33</sup> Este grupo consideró un incremento de 30% en el diámetro de una lesión  $> 1$  cm como criterio de progresión.

RECIST considera el número de lesiones más importante y la suma de sus diámetros, así como el porcentaje de ocupación de un órgano para determinar si hay progresión de metástasis por Imagenología, por lo cual no es tan útil en micrometástasis y es difícil de utilizar cuando hay metástasis múltiples, sin embargo para los oncólogos es una herramienta útil siempre y cuando el imagenólogo conozca los criterios y se logre estandarizar para cada órgano y tipo de imagen<sup>40</sup>.

Actualmente las guías y consensos dan importancia a la Estadificación locorregional del cáncer más que a las metástasis a distancia de manera preoperatoria. <sup>35</sup> Las metástasis suelen detectarse en los estudios de rastreo a menos que sean macronodulares y se detecten en la radiografía preoperatoria. En nuestra institución es frecuente que a muchos pacientes jóvenes y sin otras comorbilidades no se les solicite valoración preoperatoria por lo que no se detectan lesiones micronodulares pulmonares en este estadio. Las guías de la ATA 2015 recomiendan que se haga el rastreo corporal total con SPECT/CT posterior a la dosis de radioyodo para detectar las metástasis que no captan el radioyodo. En nuestra institución es práctica rutinaria realizar estos 2 estudios después de la ablación con radioyodo.

## **Repercusión en la función respiratoria en enfermedad pulmonar metastásica por CDT.**

La importancia de la enfermedad metastásica pulmonar radica en sus múltiples secuelas para la salud. Además de las claramente asociadas al cáncer y a su progresión, otros aspectos de la salud del paciente se pueden ver afectados. La función pulmonar es algo que debe tomarse en cuenta y que no siempre se evalúa de manera rutinaria en pacientes al igual que la calidad de vida. Un estudio publicado en 2015 en el que se realizaron estudios de función respiratoria antes y después de una dosis de radioyodo a 31 pacientes con metástasis pulmonares.<sup>36</sup> La mayoría eran pacientes jóvenes de 44.1 años de edad y 41% eran mujeres. Se encontró que después de 3 tratamientos con yodo con una mediana de 550 milicurios de yodo acumuladas, un 16% de los pacientes tenían una disfunción respiratoria severa. Los pacientes de mayor edad, con pruebas basales alteradas, enfermedades o síntomas respiratorios previas, o enfermedad progresiva tenían mayor deterioro de la función respiratoria. En la población estudiada se encontró que un 16% de los pacientes tenían otras enfermedades pulmonares como tuberculosis, enfermedad intersticial, bronquiectasias y enfisema. El 11% tenían metástasis macronodulares, 77% de los pacientes captaban yodo radioactivo y 26% tenían enfermedad progresiva pulmonar, mientras que 16% murieron durante el seguimiento, algunos de los cuales se extendieron por más de una década.

## **Sobrevida de los pacientes con enfermedad pulmonar metastásica por CDT**

Un estudio francés que analizó 2200 pacientes con CDT, seguidos por 42 años, encontró 394 casos con metástasis a pulmón y hueso, el 46% tuvo una respuesta completa al tratamiento logrando una sobrevida a 15 años en el 89%, mientras que solo sobrevivieron el 8% a 15 años de los pacientes que no respondieron al tratamiento. (Schlumberger 1996). Otro trabajo más reciente reportó tasas de sobrevida a 10 años en el 85% de los pacientes y a 20 años del 71%, al analizar el comportamiento de las lesiones se concluyó que el 22% no tenía evidencia de enfermedad, el 28.3% permaneció estable y en el 35% progreso la actividad tumoral, un 13.8 % murieron por este cáncer<sup>41</sup>.

Un estudio multicéntrico coreano del 2018 con 242 pacientes con metástasis a distancia seguidos por 7 años reportó que el pulmón fue el sitio más común y en su mayoría el único (62%), en segundo lugar afectó al hueso (20%) y el resto se encontró en sitios combinados. En el 21% no se observó captación de yodo. La sobrevida específica por cáncer (SEC) a 5 años fue del 85% y 68% a 10 años con peor pronóstico para las variantes foliculares. De manera específica para el pulmón, la sobrevida media fue a 5 años del 87.9%, para hueso 81.8% y combinadas 63.9%. Los hombres tuvieron menor sobrevida, al igual que los mayores de 55 años de edad y los tumores sin avidéz por radioyodo.<sup>26</sup>

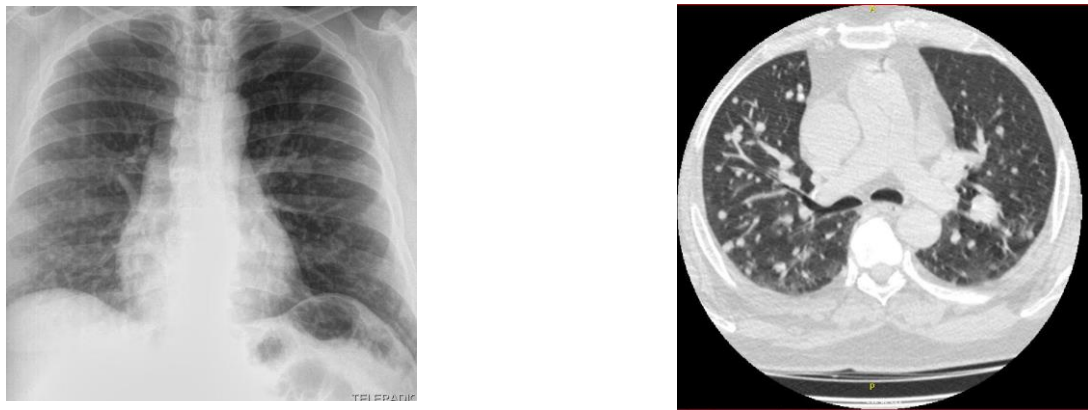


Figura 4. Paciente hombre de 56 años con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides variante folicular con metástasis pulmonares. En la figura de la izquierda se aprecia una radiografía de tórax que cuenta con varias lesiones macronodulares en pulmón, a la derecha, se muestra tomografía del mismo paciente 5 años posteriores.

La clínica de Cáncer de Tiroides constituye un centro de referencia de pacientes de alto riesgo y enfermedad avanzada, el conocimiento de la evolución de esta entidad generará mejoras para el seguimiento y tratamiento adecuado de esta población.

### **Pronóstico de las metástasis pulmonares**

La ATA comenta que a pesar de que 10-15% de los pacientes con CDT tienen metástasis pulmonares la sobrevida es aproximadamente 93% a los 10 años<sup>2</sup>.

## **Planteamiento del problema**

El cáncer de tiroides diferenciado o no diferenciado ha aumentado su incidencia en los últimos años. Suele ser asintomático inclusive cuando la etapa en la que es diagnosticado, en un 10% se encuentra metástasis a distancia, pudiendo ser en la mayor parte de las veces a pulmón, hueso, cerebro y en más raras ocasiones a nivel de sistema nervioso periférico. Se ha estudiado el comportamiento lento, así como su buen pronóstico con tratamiento adecuado e inclusive con sobretratamiento, sin embargo, no contamos con literatura actual que nos especifique qué resultados esperar de acuerdo al paciente, características tumorales y a los marcadores biológicos para obtener un pronóstico específico. Ya que no se cuenta con todas las herramientas diagnósticas y terapéuticas en la mayor parte de los servicios médicos del país, se debe contar con una manera confiable de evaluar a los pacientes con sospecha o diagnóstico previo de metástasis a distancia, especialmente pulmonar, para proponer un manejo integral con los recursos disponibles a largo plazo.

## **Justificación**

La clínica de tiroides atiende actualmente a unos 300 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides que se encuentran en diversas fases del tratamiento. Al ser un centro de referencia se espera tener una mayor concentración de pacientes con enfermedad metastásica sin embargo por el momento no contamos con estadística sobre estos pacientes que nos ayuden a determinar si el manejo integral que se les ofrece está generando sobrevidas similares a las reportadas en la literatura. En nuestro centro contamos con marcadores de seguimiento de la enfermedad con los cuales podemos conocer la progresión o ausencia de la actividad bioquímica y tumoral del cáncer diferenciado de tiroides, así como métodos de imagen que correlacionados, más que inferir, nos permitan determinar los factores pronósticos de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con metástasis pulmonares, ya que este es un campo en el que no hay punto de acuerdo sobre cuando es conveniente hacer un escrutinio o en quienes y si se ofrecer algo diferente al paciente dado a que la expectativa de vida no está calculada con certeza.

## Objetivos

- Objetivo general:
  - ✓ Describir las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de los pacientes con enfermedad metastásica pulmonar por CDT durante su seguimiento en la clínica de Cáncer de Tiroides del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
  - ✓
- Objetivos secundarios:
  - ✓ Determinar la frecuencia de la enfermedad metastásica pulmonar posterior al tratamiento con radioyodo del CDT en pacientes de la Clínica de Cáncer de Tiroides del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI.
  - ✓ Determinar la frecuencia de la enfermedad metastásica pulmonar diagnósticada durante el seguimiento del CDT en pacientes que acuden a la Clínica de Cáncer de Tiroides del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI.

- ✓ **Material y métodos**

a) Diseño del estudio

- *Tipo de estudio*
  - ❖ Con base al objetivo este estudio es de tipo descriptivo
- *Las características del estudio son:*
  - ❖ Por la participación del investigador es observacional
  - ❖ Por la temporalidad es un estudio transversal
  - ❖ Por la direccionalidad es un estudio retrospectivo
  - ❖ Por la información es retrolectivo
  - ❖ Por la institución es unicéntrico
  - ❖ Por el tipo de población es homodémico

b) Ubicación del estudio

- Se realizará revisión de los expedientes de los pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides con metástasis a distancia que se hayan diagnosticado desde el año 2014 y que acuden a la Clínica de Tiroides del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI durante el periodo comprendido del 1 de marzo de 2019 al 31 de junio de 2019.

### **Estrategia de trabajo:**

Posterior a la autorización este trabajo por parte de los comités correspondientes se procederá a acudir a la consulta externa de la clínica de cáncer de tiroides para llevar a cabo la recolección de los datos. Se solicitará al paciente la aceptación o negación de la inclusión a nuestro estudio, en caso de negación no se procederá al interrogatorio dirigido y la toma de datos; en caso de mantener una respuesta positiva, se le mostrará el consentimiento informado y se solicitará su lectura y en caso de estar de acuerdo con tal, se realizará la firma de conformidad; habiendo leído y aceptado el consentimiento informado, se procederá al interrogatorio dirigido. Se preguntarán datos para actualizar historia clínica: antecedentes patológicos, la presencia de tabaquismo, durante cuantos años, cuantos cigarrillos al día y determinar el índice tabáquico en paquetes años, la presencia o no de comorbilidades como Diabetes Mellitus, años de evolución y actual tratamiento, Hipertensión arterial esencial, años de tratamiento y actual tratamiento. La fecha de diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides y la presencia de metástasis a distancia a nivel pulmonar se documentarán del expediente.

Habiendo ya recabado estos datos, se procederá al registro por escrito de los niveles de tiroglobulina, anticuerpos antitiroglobulina, TSH, T4L, resultado de telerradiografía de tórax, resultados de tomografía computada de alta resolución, resultado de espirometría pulmonar en los pacientes que cuenten con dichos estudios. Este procedimiento se llevará a cabo por 3 meses el lunes, miércoles y jueves (días habituales de consulta de Clínica de tiroides), hasta completar el tiempo de recolección de datos. Solo se evaluará a los pacientes que acudan a esas consultas por lo que no se citará al paciente de manera adicional para estudios ni consultas, no se tomarán laboratorios ni imágenes además de las que se le han

solicitado por sus padecimientos en esta unidad. Posteriormente se realizará la captura de la información en la hoja de captura de datos y en base de datos y se procederá al análisis estadístico; obteniendo resultados para la redacción de los mismos y elaboración de las conclusiones.

#### Marco muestral

- *Población fuente*

Pacientes del servicio de endocrinología del centro médico nacional siglo XXI atendidos en la clínica de cáncer de tiroides.

#### *Población elegible*

Pacientes que tengan diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides con metástasis a distancia identificadas en su inicio o tras su seguimiento.

#### Criterios de selección

- *Criterios de inclusión*

- Hombres o mujeres
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides con enfermedad metastásica pulmonar.
- Pacientes que se hayan realizado los estudios de laboratorio e imagen solicitados de manera semestral con base a la guía ATA 2015 bajo las condiciones de los especialistas de la clínica.
- Pacientes en capacidad de otorgar consentimiento informado

- *Criterios de exclusión*

- Pacientes que no presenten enfermedad pulmonar metastásica.
- Pacientes que no acudan a su cita programada en más de tres ocasiones.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar previa no relacionada con actividad tumoral.



- Pacientes que hayan perdido derechohabencia
- Pacientes que no puedan o no deseen otorgar consentimiento informado.  
Pacientes que no cuenten con estudios de imagen o laboratorio durante el periodo de revisión de expediente
- *Criterios de eliminación*
  - Pacientes no cuenten con servicio de seguridad social.
  - Pacientes en los que no se tenga el registro de sus consultas en más de tres ocasiones.
  - Pacientes en los que el diagnóstico de enfermedad pulmonar metastásica se ha puesto en duda por cualquier especialista de las especialidades tratantes por las características imagenológicas, clínicas, bioquímicas o incluso de patología.
  - Pacientes que retiren consentimiento informado.

#### Estrategias de muestro

- *Tamaño de la muestra*

Debido a la baja frecuencia de la enfermedad y la posibilidad de pérdida de algunos pacientes previos al periodo de estudio, se considera una muestra por conveniencia para término del trabajo en el periodo de tiempo establecido del 1 de marzo al 31 de Julio del 2019. Variables

#### c) Variables

- *Independientes*
  - *Estirpe cáncer diferenciado de tiroides*
  - *Género*
  - *Edad al diagnóstico*
  - *Resultado de rastreo corporal tardío*
  - *Tratamiento con I <sup>131</sup>*
  - *Dosis de mCi con I <sup>131</sup>*
  - *Supresión de TSH*

- *Tiroglobulina suprimida al año del tratamiento con yodo*
- *Tiroglobulina estimulada al año del tratamiento con yodo*
- *Anticuerpos anti tiroglobulina al año del tratamiento con yodo*
- *Clasificación ATA*
- *Clasificación TNM*
- *Metástasis a distancia desde el diagnóstico*
- *Tiempo de seguimiento*
- *Dependientes*
  - *Enfermedad Metástasica pulmonar*

*Tabla de variables*

<b>Nombre</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala medición</b>	<b>Fuente, definición conceptual y operacional</b>	<b>Escala de medición</b>
<i>Edad diagnóstico</i>	Cuantitativa	Razón	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo reportada en expediente	Años de vida al momento del diagnóstico.
<i>Sexo</i>	Cualitativo	Nominal	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, reportada en expediente	Masculino Femenino
<i>Tipo de cáncer diferenciado de tiroides</i>	Cualitativa	Nominal	Histología final de la neoplasia maligna de glándula tiroides en cualquiera de sus variantes reportada en expediente	Cáncer papilar clásico. CP variante folicular Cáncer folicular
<i>TSH diagnóstico (tirotropina)</i>	Cuantitativa	Intervalo	Reporte en expediente de la concentración en sangre de tirotropina, hormona producida por la hipófisis, regula la producción de hormonas tiroideas. (Inmuno ensayo de electroquimioluminiscencia "ECLIA"). Registrada en expediente al momento de el diagnóstico o la primera evaluación en nuestro servicio.	mUI/mL
<i>T4 libre diagnóstico</i>	Cuantitativo	Intervalo	Reporte en expediente de la concentración en sangre de tiroxina libre, T4 no unida a proteínas. (Inmuno ensayo de electroquimioluminiscencia "ECLIA").	Ng/dL

<i>Presentación de la enfermedad</i>	Cualitativo	Nominal	Reporte en expediente de la serie de patrones característicos clínicos o ultrasonográficos en que se presentó el inicio de la enfermedad.	Incidental o revisión general (check up) Nódulo palpable en cuello Síntomas Antecedentes familiares Hallazgo en imagen de metástasis primario desconocido
<i>Tiempo de seguimiento</i>	Cuantitativo	Razón	Reporte en expediente de los años de evolución de la enfermedad a partir de la administración del radioyodo.	1 Año 2 años 3-5 años 6-10 años >10 años
<i>Diámetro mayor en ultrasonido</i>	Cualitativo	Ordinal	Reporte en expediente imagenológico o físico sobre el segmento de mayor longitud de recta que pasa por el centro y une dos puntos opuestos de la circunferencia de la tumoración.	<2 cm. 2-4 cm. >4 cm.
<i>Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF)</i>	Cualitativo	Nominal	Resultado por escrito en expediente físico o de patología del procedimiento que consiste en punción del nódulo, para la obtención de un material citológico para su estudio microscópico.	Bethesda I Bethesda II Bethesda III Bethesda IV Bethesda V Bethesda VI
<i>Tipo de cirugía</i>	Cualitativo	Nominal	Reporte en expediente del procedimiento quirúrgico utilizado que implican el corte de un órgano o un extremo del tejido.	Hemitiroidectomía. Tiroidectomía total. Tiroidectomía total con disección ganglionar. Tiroidectomía total con paratiroidectomía.
<i>Variante histopatológica</i>	Cualitativo	Nominal	Reporte en expediente de patología sobre la observación de la estructura de los tejidos con el objetivo específico de identificar alteraciones estructurales y anomalías para proporcionar un diagnóstico.	Papilar Folicular
<i>TNM 8ª ed</i>	Cualitativo	Nominal	Estadificación realizada por el equipo clínico de tiroides al inicio del seguimiento del paciente registrada en expediente basado en el Sistema de clasificación pronóstico utilizada para predecir mortalidad relacionada al cáncer. Escala con fines pronósticos que toma en cuenta tumor, ganglios linfáticos y metástasis a distancia.	T: descripción del tumor. T0 T1a T1 T2 T3 T4a T4b N: descripción de ganglios. N0 N1a

				N1b M: descripción de metástasis. M0 M1
<i>Riesgo ATA</i>	Cualitativo	Nominal	Estadificación realizada por el equipo clínico de tiroides al inicio del seguimiento del paciente registrada en expediente basado en el Sistema de estratificación recomendado por la ATA para pacientes con CDT, tratados con tiroidectomía. Es útil para predecir riesgo de recurrencia y/o persistencia .	Bajo Intermedio Alto
<i>Dosis inicial de Radioyodo</i>	Cuantitativo	Discontinua	Dosis aplicada de manera inicial de $^{131}\text{I}$ al paciente posterior al manejo y Estadificación inicial registrado en el expediente	Milicurios (mCi)
<i>Dosis acumulada de yodo</i>	Cuantitativo	Discontinua	Dosis aplicada de manera total de $^{131}\text{I}$ durante toda la evolución de su padecimiento registrado en el expediente.	Milicurios (mCi)
<i>Tiroglobulina suprimida</i>	Cuantitativo	Discontinua	Reporte en expediente de la concentración en sangre de tiroglobulina determinada al momento de la primera evaluación posterior a la dosis de yodo en la que el paciente está tomando dosis plenas de levotiroxina y alcanza una TSH <0.5 mUI/L.	ng/mL
<i>Anticuerpos anti- tiroglobulina</i>	Cuantitativo	Discontinua	Reporte en expediente de la concentración en sangre de anticuerpos anti tiroglobulina determinada al momento de la primera evaluación posterior a la dosis de yodo en la que el paciente está tomando dosis plenas de levotiroxina y alcanza una TSH <0.5 mUI/L.	Positivos >10 UI/mL Negativos <10 UI/mL
<i>Respuesta al tratamiento</i>	Cualitativo	Nominal	Comportamiento de la enfermedad	Excelente respuesta Respuesta bioquímica Incompleta Respuesta estructural incompleta Respuesta indeterminada
<i>Enfermedad Metástasica pulmonar</i>	Cualitativo	Nominal	Presencia de metástasis de cáncer papilar de tiroides documentados por imagen a pulmón	Si/no

<i>Metástasis a otros sitios</i>	Cualitativo	Nominal	Presencia de metástasis de cáncer papilar de tiroides documentados por imagen a hueso, cerebro u otros sitios	Si/no
<i>Tiempo de detección de metástasis a distancia</i>	Cuantitativo	Discontinua	Meses después del diagnóstico en el que se detectaron las metástasis a otros órganos	Meses
<i>Evaluación por neumología</i>	Cualitativo	Nominal	Si el paciente tiene metástasis a distancia o sospecha, fue evaluado por un neumólogo	Si/no
<i>Tratamiento metástasis a distancia con yodo</i>	Cualitativo	Nominal	El paciente recibió una dosis ajustada o especial de 131 I para dar tratamiento a las metástasis a distancia	Si/no
<i>Dosis de yodo para metástasis</i>	Cuantitativo	Discontinuo	Dosis de 131I total para tratar metástasis a distancia	
<i>Tiempo de yodo para metástasis a distancia</i>	Cuantitativo	Discontinuo	Tiempo después del diagnóstico en el cual recibió una dosis específica o ajustada para tratar metástasis a distancia	Meses
<i>Otros tratamientos para metástasis a distancia</i>	Cualitativo	Nominal	Nombre de los otros tratamientos específicos que recibió para manejo de las metástasis a distancia	Cirugía Radioterapia Inhibidores de TKI
<i>Última TgS</i>	Cuantitativo	Discontinuo	Reporte en expediente de la concentración en sangre de tiroglobulina determinada al momento de la última evaluación con dosis plenas de levotiroxina y una TSH <0.5 mUI/L.	ng/mL
<i>Última TgE</i>	Cuantitativo	Discontinuo	Reporte en expediente de la concentración en sangre de tiroglobulina determinada al momento de la última evaluación suspendiendo levotiroxina y una TSH > 30 mUI/L.	ng/mL
<i>Última TSH</i>	Cuantitativo	Discontinuo	Reporte en expediente de la concentración en sangre de TSH en la última evaluación	mU/L
<i>Últimos Ab Tg</i>	Cuantitativo	Discontinuo	Reporte en expediente de la concentración en sangre de anticuerpos anti tiroglobulina en la última evaluación tomando dosis plenas de levotiroxina y con una TSH <0.5 mUI/L.	Positivos >10 UI/mL Negativos <10 UI/mL
<i>Evaluación en última cita</i>	Cualitativo	Nominal	Cual fue la clasificación en la que quedó después de la última evaluación	Curado Estable Progresión Fallecido

<i>Tiempo de seguimiento</i>	Cuantitativo	Discontinuo	Tiempo total por el cual ha sido evaluado el paciente por esta patología	Años
------------------------------	--------------	-------------	--------------------------------------------------------------------------	------

d) Recolección de la información

- *Fuentes de información*

La información se obtendrá directamente del expediente clínico, durante su valoración trimestral programada, además de los resultados de laboratorio e historial de seguimiento con estudios de gabinete documentados.

Logística

- *Recursos Humanos:*

- ✓ Alumno investigador: Dra. Aquino Bonilla Ashli Guadalupe, residente de cuarto año en subespecialidad de endocrinología en Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se encargará de la recolección de datos, toma de consentimiento informado y datos de historia clínica.

- ✓ Asesores expertos.

- Dra. Hernández García Irma, médico de base adscrita al servicio de endocrinología, titular de la clínica de cáncer de tiroides en Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se encargará del manejo de los pacientes y la selección de casos.
- Dra. Ramírez Rentería Claudia médico de base adscrita al servicio de endocrinología y de Unidad de Investigación en Endocrinología Experimental del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Realizará el análisis de los datos y revisión del escrito final.

- ✓ Pacientes: Derechohabientes que cumplan los criterios para participar en el protocolo.

- *Recursos materiales:*

- ✓ Hojas de papelería, material de escritura, computadora, expedientes clínicos, hoja de recolección de datos, impresora.

- *Financieros:*

- ✓ No se solicitarán financiamientos para este estudio.

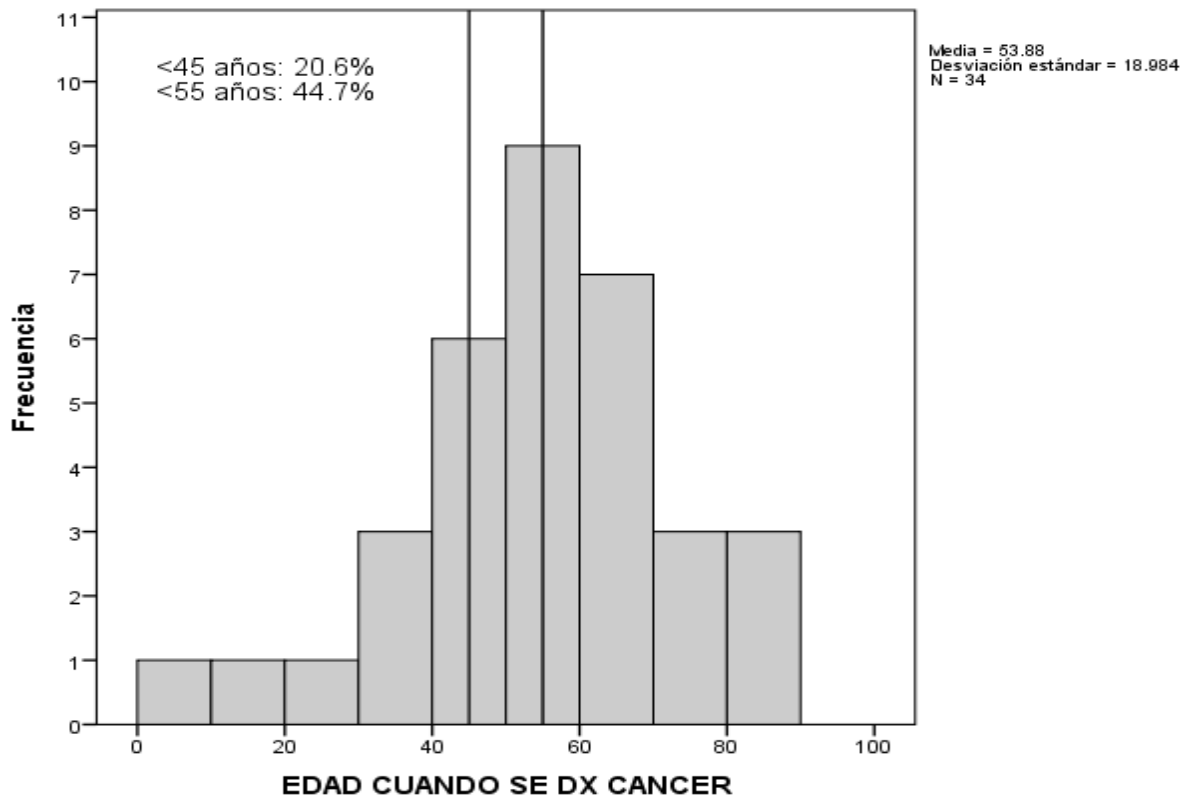
- ✓ No se tomarán muestras adicionales de sangre, ni estudios de laboratorio, no se requieren citas extra, por lo cual no se consumirán recursos del paciente ni el instituto.

#### **e) Análisis estadístico**

Ya que se espera una n pequeña y con gran dispersión se usará estadística no paramétrica. Se describirán resultados con mediana y rangos intercuartílicos. Las asociaciones se establecerán con la prueba estadística chi cuadrada o U de Mann Whitney según el tipo de variables; las correlaciones se establecerán a través del coeficiente de correlación de Spearman. Los cálculos de medidas antes y después se analizaron como muestras pareadas. Se considerará significativa una  $p < 0.05$ . El análisis se hará con paquete estadístico SPSS versión 21.0

## Resultados

Hasta el 20 de julio 2019 hubo 34 pacientes registrados, el 60.9% eran mujeres. Al momento del diagnóstico la mediana de edad era de 57 años (rangos intercuartílicos de 45 a 65 años). El 21.2% de los pacientes tuvieron 40 años o menos cuando se diagnosticaron. Una paciente fue diagnosticada en pediatría a los 3 años, los demás, de 17 años en adelante.



Gráfica 1 Edad al diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides



**Edad al diagnóstico como factor de riesgo TNM versus Edad de riesgo para ATA >45 años**

		Edad de riesgo para ATA >45 años		Total
		44 años o menos bajo riesgo	45 años o más alto riesgo	
Edad al diagnóstico como factor de riesgo TNM	55 años o menos bajo riesgo	7	9	16
	56 años o más alto riesgo	0	18	18
Total		7	27	34

En el 15.2% se descartaron otros factores de riesgo pulmonar, 21.2% tenían antecedentes de tabaquismo no significativo o erradicado al diagnóstico, el 3% tenía tabaquismo activo y en el resto de los pacientes no se contó con un historial completo respecto a estos factores. El 3.1% estuvo expuesto a radiación, el 57.6% tenían comorbilidades, 8 pacientes tenía DM2, 6 eran hipertensos y otros 5 pacientes presentaban otro tipo de comorbilidades. El 7.7% de los pacientes tenía otro cáncer (mama).

Los pacientes pasaron 12 meses entre el diagnóstico y la cirugía (6-24). De manera importante, el 19.4% tuvieron un retraso mayor a 8 años entre el diagnóstico y la cirugía.

**Características bioquímicas y de imagen inicial**

Se presentó de manera incidental en el 15.2%, como un nódulo palpable en el 72.7%, ganglios palpables en el 9.1% y no hay datos en el 3%. Tuvieron disfonía el 29% de los pacientes, ninguno se registró con disfagia.

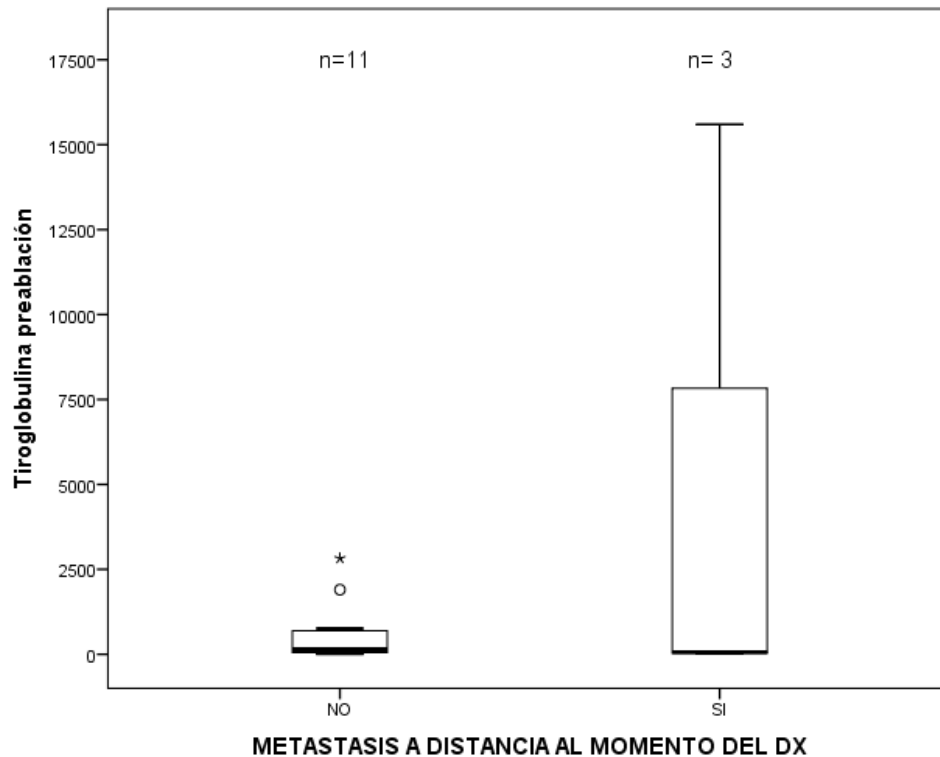
La mediana de TSH al diagnóstico era de 2.72 (1.52-4.7), el 75% de los pacientes tenía una TSH de 4 o menor y el resto tenía TSH más alta. Ninguno estaba suprimido.

**Las tiroglobulinas pre-ablación**

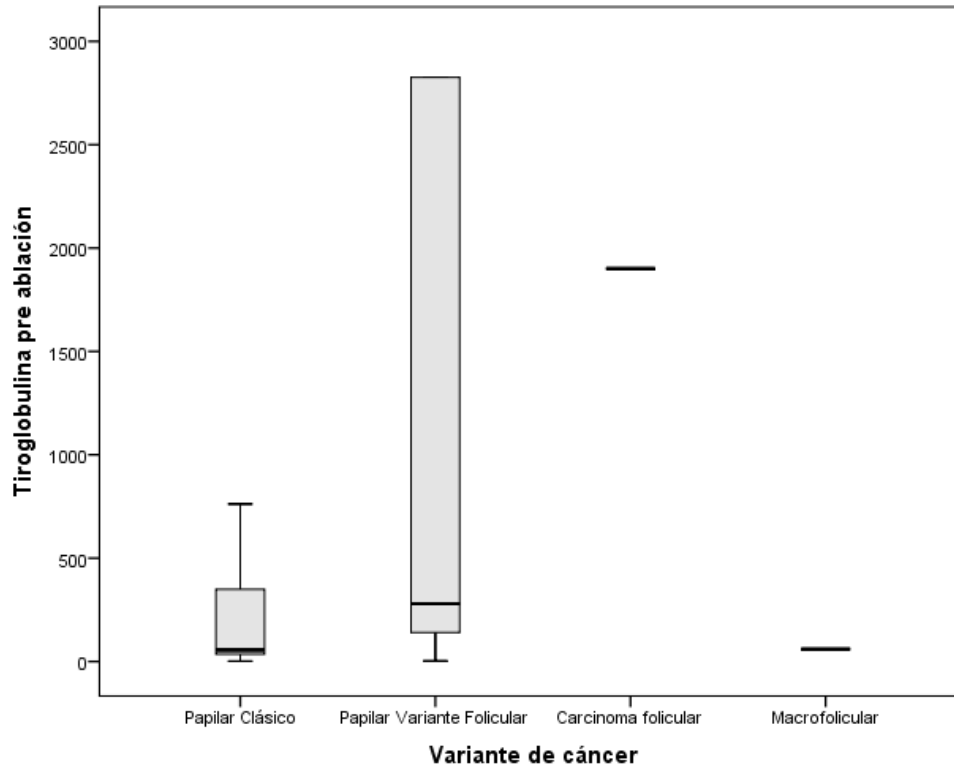
La mayoría de los casos no tuvieron Tg pre ablación. Solo en 14 de los 34 casos tenemos ese dato. Solamente 3 tenían diagnóstico de metástasis a distancia. En

estos 14 pacientes solo 3 (tenían alteraciones en la radiografía de tórax, 37.5%). En una se confundió con neumonía atípica porque llegó con tirotoxicosis y en la otra con nódulos pulmonares en estudio que podrían ser granulomas o cáncer (antecedente de asma y cáncer de mama). Solamente en 2 de los pacientes la tiroglobulina preablación era menor a 10, los demás tenían entre 22 y 15600.

La tiroglobulina preablación tuvo mayor variabilidad entre los que si tenían metástasis, aun así, la mediana de ambos grupos no es tan alta, es decir, la mayoría de los pacientes estaba en rangos menores a 200. Llama la atención que incluso la mediana de la Tg pre ablación parece ser menor en los que ya sabíamos que tenían metástasis al momento del diagnóstico con 60 (2.6-60) que en los que no sabíamos en los que fue de 140 (48.5-762), sin embargo no hubo una diferencia entre estos grupos ( $p=0.999$ ) por la pequeña cantidad de pacientes a comparar.



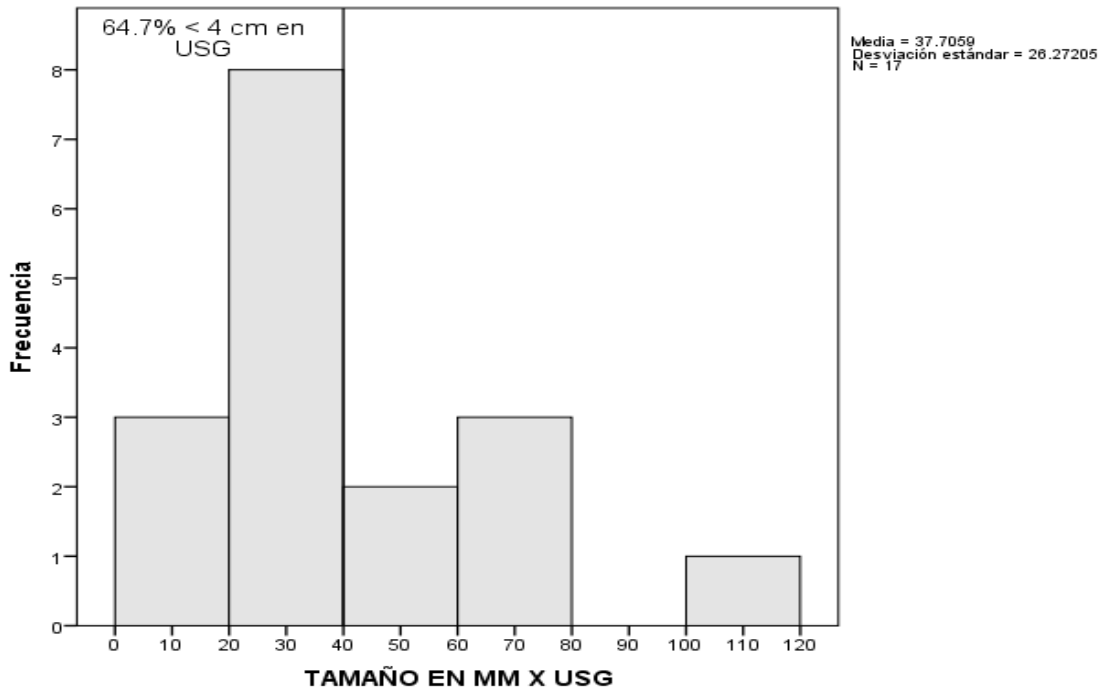
El papilar cáncer papilar variante folicular y el folicular son los que tuvieron tiroglobulinas pre ablación más altas. No tenemos Tg preablación en el anaplásico, ni en las otras variantes ni en un grupo significativo de pacientes.



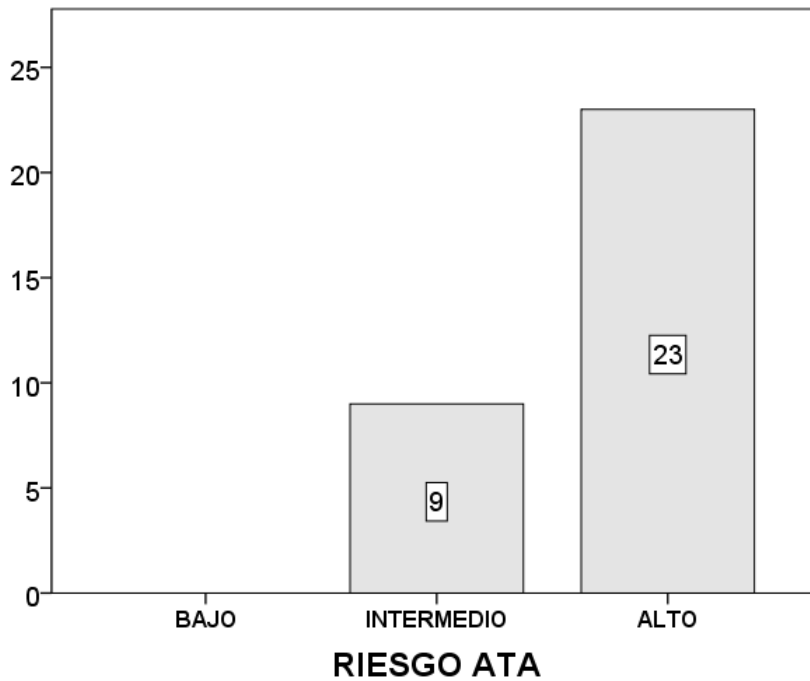
#### Tiroglobulina pre ablación por tipo de variante

Solo se contó con el USG inicial en 12 pacientes, el nódulo dominante era de 27 mm (20-50), todos los nódulos fueron mayores a 1 cm y el 16.7% se presentaron con nódulos mayores a 4 cm, 41.7% tenía ganglios reportados como sospechosos. La radiografía de tórax, disponible también en 12 pacientes, se reportó con alteraciones solo en el 4.8% de los pacientes. Las metástasis a distancia se hicieron al momento del diagnóstico en el 12.1% de los casos. El sitio de la metástasis era pulmón en el 75% y hueso en 25%.

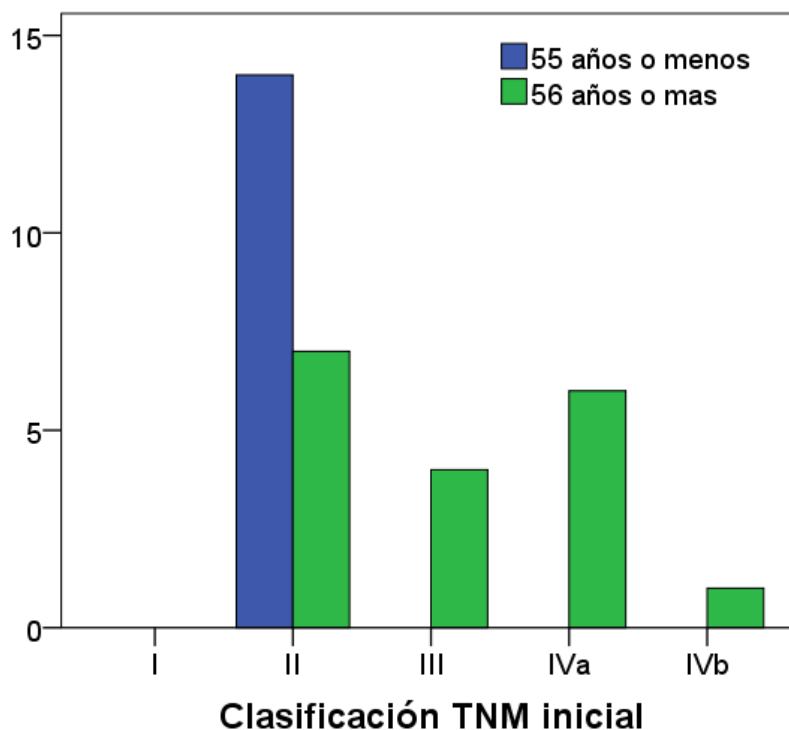
Existen datos de realización de BAAF en 25 pacientes, en 4 no se realizó y en otros 4 no hay datos.



### Clasificación de riesgo inicial



La mayoría de los pacientes estaban en riesgo alto de recurrencia por la ATA.



Y distribuidos de manera uniforme en la clasificación TNM inicial ya que no todos tenían diagnóstico al inicio de metástasis a distancia.

### Tratamiento quirúrgico

La cirugía realizada fue hemitiroidectomía en un caso (3%), tiroidectomía total en el 21.2%, tiroidectomía total con disección de cuello en el 75.8% restante.

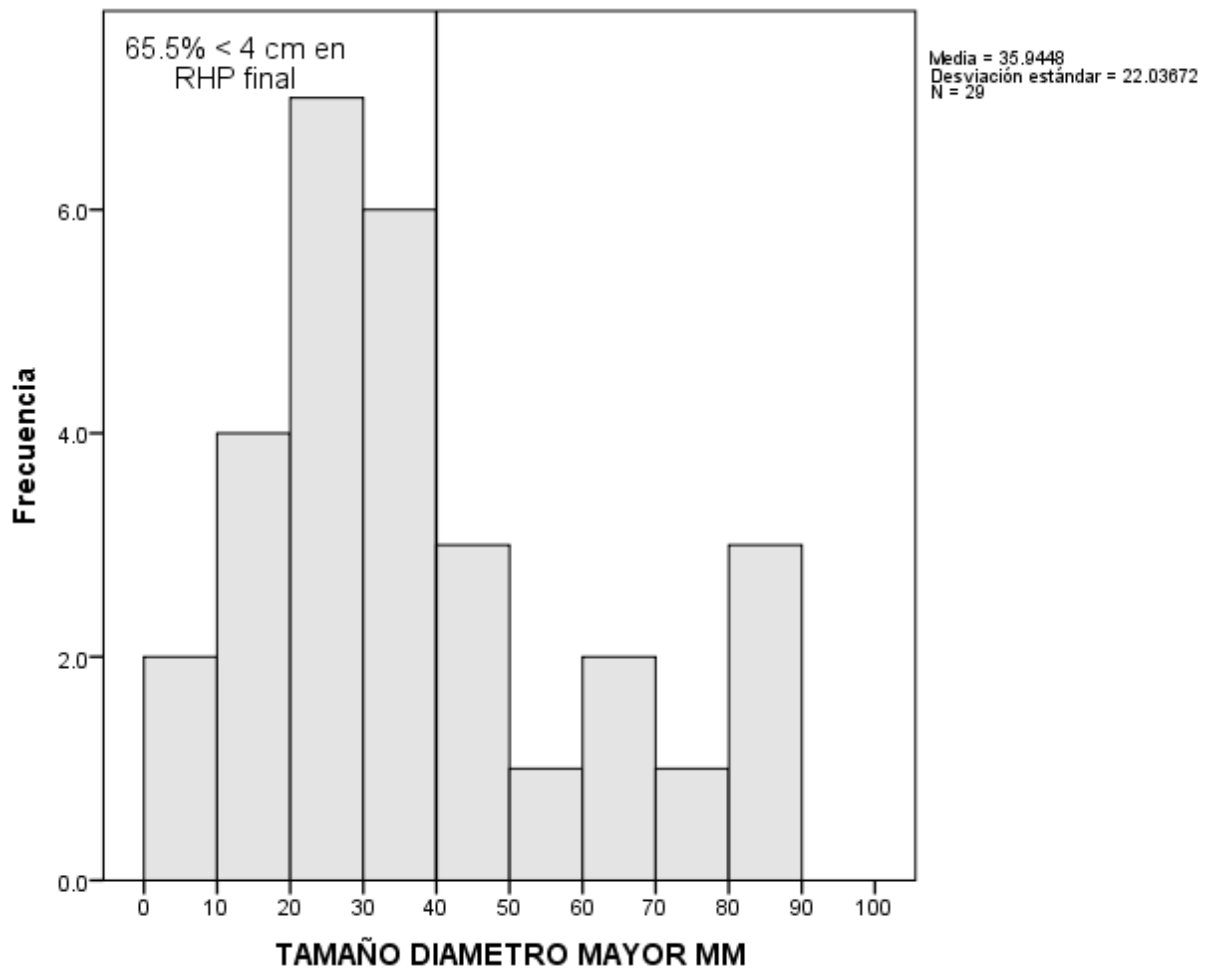
El número de cirugías totales realizadas fue de 1 en el 93.9% de los pacientes, 3% tuvieron 2 cirugías y una paciente llegó a 5 cirugías. El 43.8% han tenido complicaciones post quirúrgicas. Hubo hipocalcemia transitoria en el 33.3%, permanente en el 60%, lesión del nervio laríngeo en el 6.7%.

El resultado de patología mostró variedad clásica en el 54.5%, papilar variedad folicular en el 18.2%, papilar variedad macrofolicular en el 3%, papilar variedad de células altas en el 9.1%, carcinoma folicular 3%, anaplásico en el 3%. En el 9.1% no se contó con el reporte de la variedad.

En cuanto al tumor primario, el 80% tenían invasión capsular, el 72.4% invasión vascular, el 58.6% invasión a tejidos peritiroideos, se encontraron ganglios

metastásicos en el 76.7%. Se encontró una mediana de 7 ganglios positivos (3-16). En el 42.1% de los casos había 5 ganglios o menos positivos para CPT, el 33.6% tenían entre 6 y 10 ganglios y el 24.3% restantes tenían más de 11 ganglios. Los ganglios tenían un tamaño de 30 mm (6.5-55), pero algunos ganglios se reportaron hasta de 8 cm. La mayoría estaban localizados en el lado izquierdo (37.5%) o centro del cuello (33.3%), mientras que del lado derecho (12.5%) o bilateral (16.7%) fueron menos comunes. Los ganglios se encontraron con cápsula invadida en el 66.7% de los casos.

Se encontró poca relación entre el diámetro por USG y el de patología (50%,  $p=0.183$ ); así como tampoco hubo alguna correlación entre los que tuvieron nódulos menores de 4 cm en USG y el reporte final de patología. (Kappa 0%) Estas bajas correlaciones se deben a que no todos los pacientes tienen estudios antes y

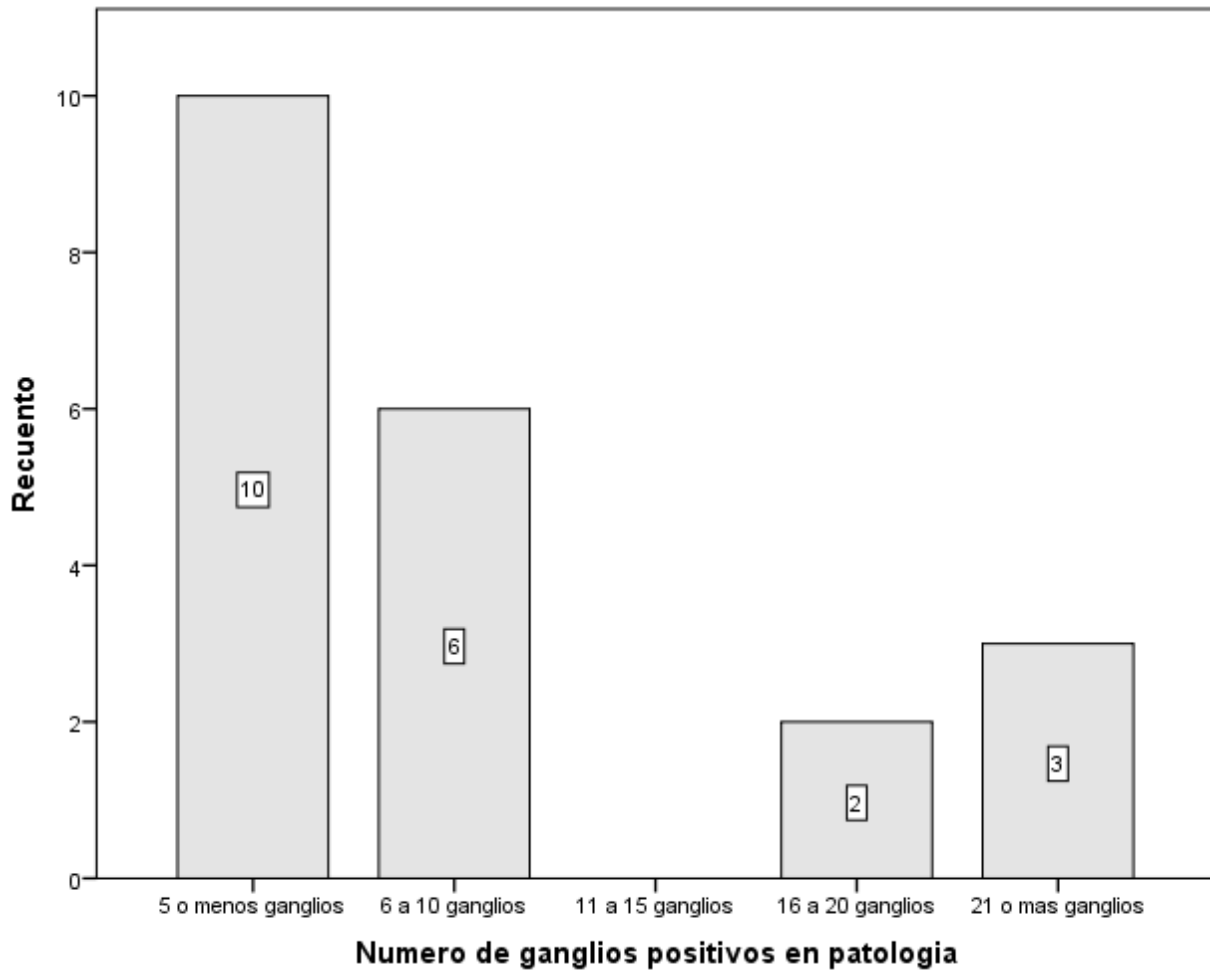


después, solo 15 pacientes tienen reporte de tamaño en USG y el de patología final. Y también porque en algunos casos el nódulo no corresponde con el cáncer.

**Nódulo >4cm en USG inicial\*Nódulo > 4cm reporte patología final tabulación cruzada**

Recuento		Nódulo > 4cm reporte patología final		Total
		Nódulo < 4 cm	Nódulo > 4 cm	
Nódulo >4cm en USG inicial	Nódulo > 4 cm	1	15	16
Total		1	15	16

Una gran cantidad de pacientes tuvieron pocos ganglios positivos en patología. El 76.1% tuvieron 10 ganglios o menos y el 9.5% tuvieron 0 ganglios. Solo 3 pacientes tuvieron más de 20 ganglios.



Una gran cantidad de pacientes tuvieron pocos ganglios positivos en patología. El 76.1% tuvieron 10 ganglios o menos y el 9.5% tuvieron 0 ganglios. Solo 3 pacientes tuvieron más de 20 ganglios

### **Al dividir los que tuvieron CPT clásico vs cualquier otro tipo**

Los pacientes son similares en cuanto a edad, el tiempo de evolución previo al diagnóstico y seguimiento, el tamaño del nódulo por USG y en el reporte final de patología, la TSH, el número de cirugías, la dosis inicial de radioyodo, y los parámetros bioquímicos al año del procedimiento. La diferencia fue el número de ganglios positivos, el CPT clásico tuvo más ganglios positivos en la disección de cuello que las otras variantes (9 ganglios [4-22] para el clásico y 3 ganglios [0-7] para otras variantes,  $p=0.013$ ). La tiroglobulina preablación tuvo una tendencia a ser menor en el CPT clásico sin ser significativa (52 [7-485] en clásico vs 280 [60-2826] en otras variantes,  $p=0.094$ )

### **Terapia con radioyodo**

El 96.9% de los pacientes recibió por lo menos una primera dosis de RAI. En un paciente no se administró y en otro más no se contó con los datos sobre este tratamiento. Los pacientes que recibieron RAI, tuvieron una dosis de yodo mediana inicial de 150 mCi. El 16.1% de los pacientes recibieron una dosis de 100 mCi, el 64.5% recibieron 150 mCi y el 19.4% restante recibieron 200 mCi.

Había datos de tiroglobulina preablación en 13 pacientes, en los cuales la mediana fue de 60 ng/mL (12-450 ng/mL) y los anticuerpos antitiroglobulina fueron de 2.2 UI/ml (0.3-5.9 UI/ml)

Se hizo rastreo corporal tardío a 31 pacientes, solamente el 6.5% no tuvo captación desde ese primer evento y el resto fue positivo. Los sitios de captación más frecuentes fueron en el lecho quirúrgico 62.1% y pulmón 31%. Hubo captación en mediastino y hueso en el 3.4% de los pacientes respectivamente. A los 6 meses solo 15 pacientes tuvieron anticuerpos antitiroglobulina con una mediana de 7.5 UI/ml (5-20 UI/ml).



## Radioterapia

Solo 2 pacientes recibieron radioterapia, con una dosis de 30 a 40 cGy dirigida a cuello.

## Evolución post tratamiento

Los pacientes han tenido un seguimiento de 12 años (12-16). El 80.4% han tenido seguimientos mayores a 10 años (hasta 18)

La tiroglobulina suprimida post RAI a los 6 meses se determinó en 24 pacientes y fue de 30.6 ng/mL (5.8-189 ng/mL). Los pacientes se presentaron TSH menores a la consulta post RAI con una mediana de 0.62  $\mu$ UI/mL (0.14-3.68  $\mu$ UI/mL).

En la evaluación a un año 11 pacientes tuvieron anticuerpos antitiroglobulina con una mediana de 11.4 UI/ml (5-348 UI/ml) y la tiroglobulina suprimida al año fue de 28 ng/mL (4-140 ng/mL) mientras que la estimulada fue de 133 ng/mL (33-500 ng/mL). El 36.8% tenía anticuerpos positivos.

	Frecuencia	Porcentaje
BIOQUIMICA INCOMPLETA	8	24.2
ESTRUCTURAL INCOMPLETA	16	48.5
INDETERMINADA	6	18.2
Total de los que hay datos	30	90.9
Perdidos	3	9.1
Total global	33	100.0

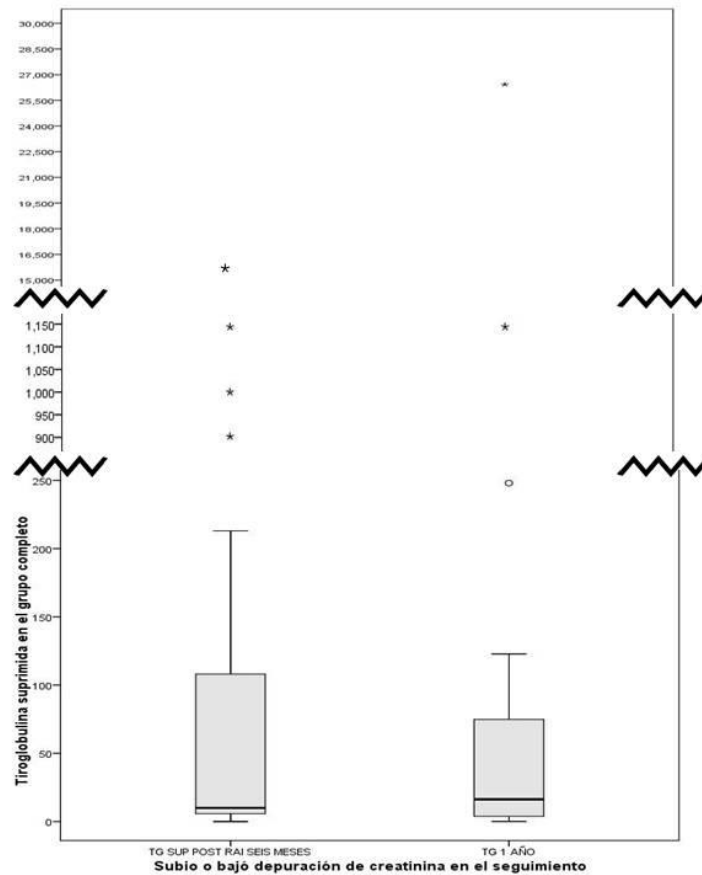
El 53.6% de los pacientes tenía USG positivo a un año de seguimiento, y 5 pacientes tuvieron BAAF de ganglio, de las cuales 3 fueron positivas (60%). Por evidencia bioquímica, de imagen o patología de persistencia local de la enfermedad fueron reintervenidos antes de un año el 51.9% (14 pacientes), de los cuales tuvieron un

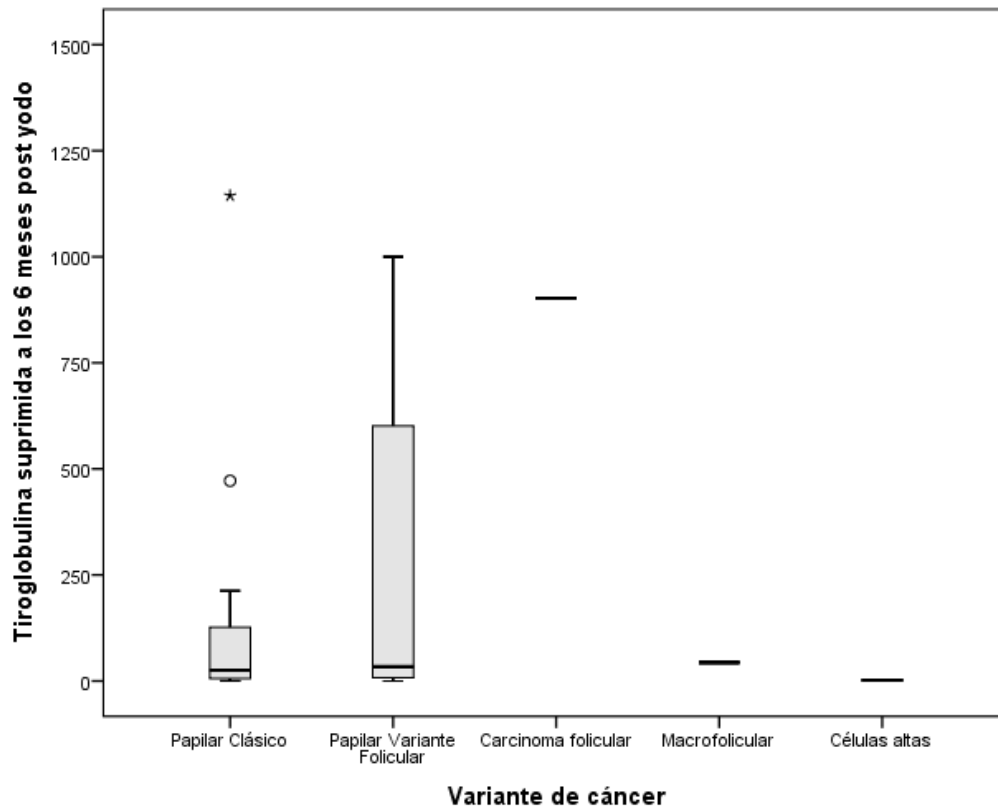
RHP positivo para actividad metastásica y en uno no hay datos. La RXT realizada al año dio evidencia de posible actividad tumoral pulmonar en 13 pacientes y fue negativa en 10. En otros 10 no hubo este estudio. Los pacientes que si tuvieron RXT el 56.5% tuvieron datos de actividad metastásica.

Solo 21 pacientes tuvieron TAC de tórax, de las cuales el 71.4% fueron positivas. Al año, el 64.4% de las metástasis eran en pulmón y 5.6% en hueso.

Al año, la mediana de dosis de RAI era de 300 mCi (200-350), pero un 46.9% tenían ya dosis de 350 mCi o más.

Las tiroglobulinas tuvieron una gran dispersión como se aprecia en la gráfica





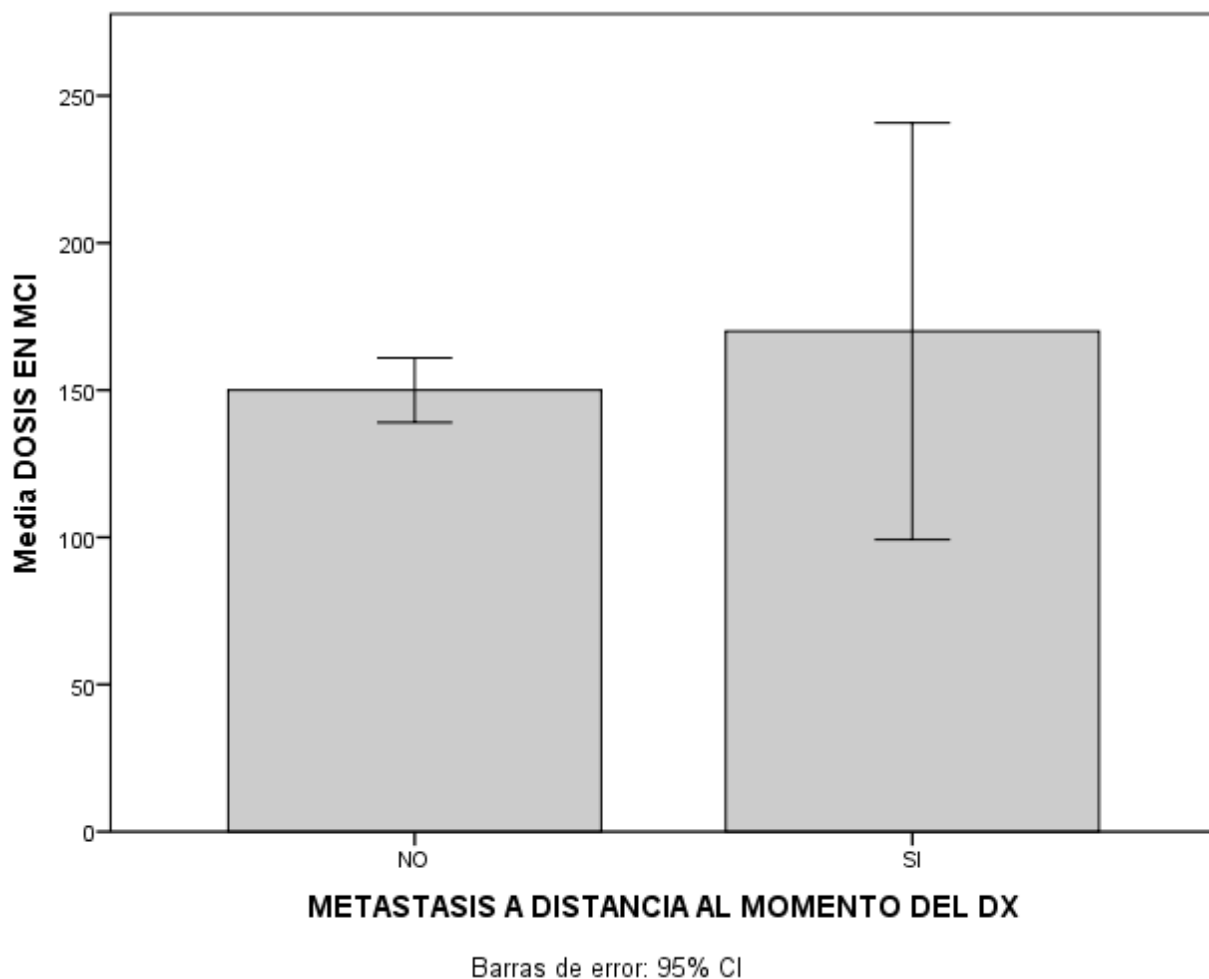
Tiroglobulina a los 6 meses por tipo de variante

### Diferencias entre los pacientes que tuvieron diagnóstico de Mets desde el principio vs los que no

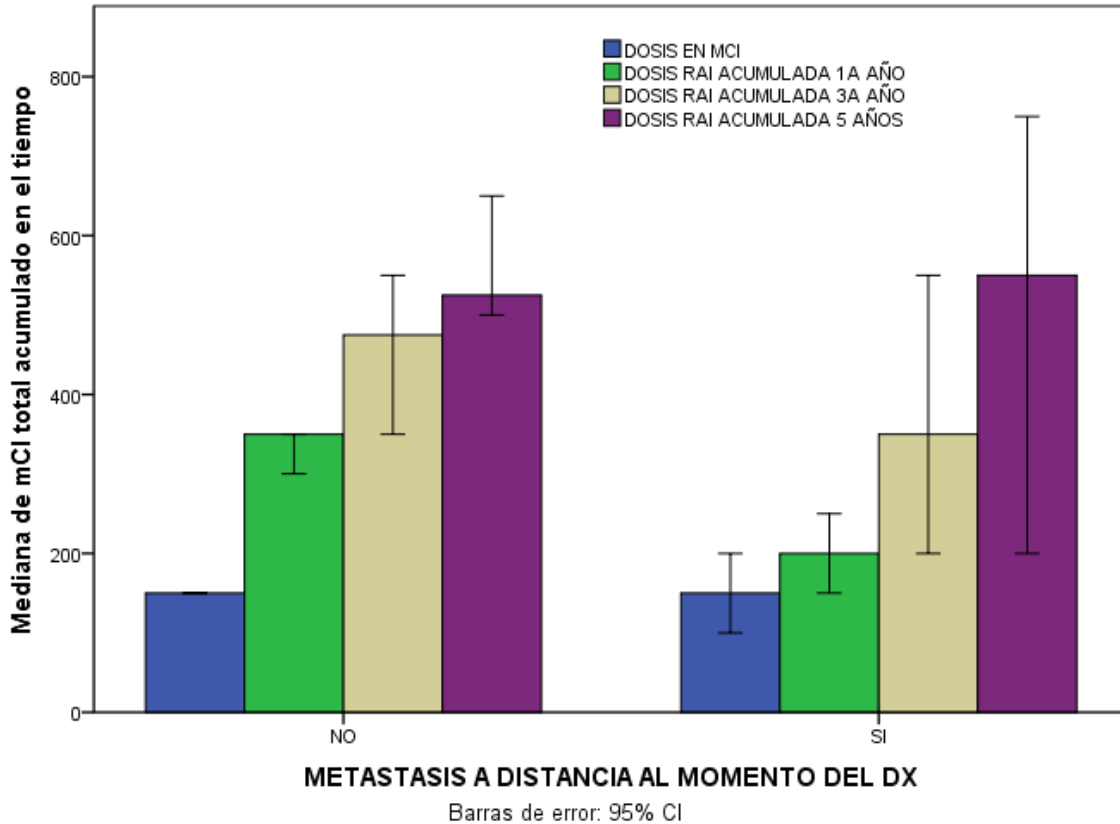
No hubo una diferencia significativa en cuanto a la edad de diagnóstico de cáncer, el tiempo de evolución desde el diagnóstico a la cirugía, el tamaño en mm por USG, la TSH, el número de cirugías al que fueron sometidos ni el diámetro máximo del tumor. Tampoco hubo diferencia en cuanto a si tuvieron ablación o no (ya que solo había uno sin ablación), ni la cantidad de yodo que se les dio ni la Tg preablacion o 6 meses post RAI

Por la falta de datos no se pudo calcular si hubo diferencias en cuanto al tamaño de los ganglios o su invasión. Sí hubo diferencia en cuanto al número de ganglios positivos ya que el grupo que tenía metástasis a distancia desde el principio no tenía ganglios (0) vs aquellos que no tenían metástasis a distancia tenían en 7 ganglios (4 a 13)  $p=0.012$ .

Los pacientes con metástasis a distancia desde el diagnóstico no tuvieron dosis iniciales de yodo diferentes, ya que el grupo sin metástasis recibió 150 mCi al igual que el grupo de metástasis a distancia ( $p=0.511$ ), sin embargo si hubo un porcentaje mayor de pacientes que recibieron dosis superiores a 150 mCi de manera inicial.



La cantidad de yodo acumulada en periodos subsecuentes fue incrementándose de manera paralela en ambos grupos. De manera inicial, los pacientes en los que no se conocían las metástasis iniciales recibieron más yodo en los años 1 a 3, pero ya en el 5º año, la dosis acumulada de yodo era similar. No hubo diferencia en el número total de internamientos para aplicación de yodo que tuvieron los pacientes al final del seguimiento.



**Todos los pacientes tenían por lo menos un factor de riesgo para progresión.**

La ATA clasificó a todos como riesgo intermedio o alto de progresión, TNM con riesgo bajo de mortalidad a casi 2/3 del grupo. Evaluados de manera individual, existen pacientes que podrían parecer de bajo riesgo, sin embargo, se debe considerar la clasificación de la ATA como un factor importante para considerar ampliar los estudios de estadificación por lo menos desde un riesgo intermedio de acuerdo con estos resultados.

Considerando las edades para la ATA y TNM de riesgo, tumores de 4 cm o más en patología, variantes de riesgo y tener 20 ganglios o más, encontramos que la mayoría tenían entre dos y tres factores de riesgo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido (de los que si hay datos)
0 factores	3	8.8%	15.8
1 factor	1	2.9%	5.3

2 factores	5	14.7%	26.3
3 factores	6	17.6%	31.6
4 factores	3	8.8%	15.8
5 factores	1	2.9%	5.3
Perdidos	15	44.1%	
Total	34	100%	

Los pacientes menores de 45 años no tenían ni uno de estos factores de riesgo y sin embargo tuvieron metástasis eventualmente.

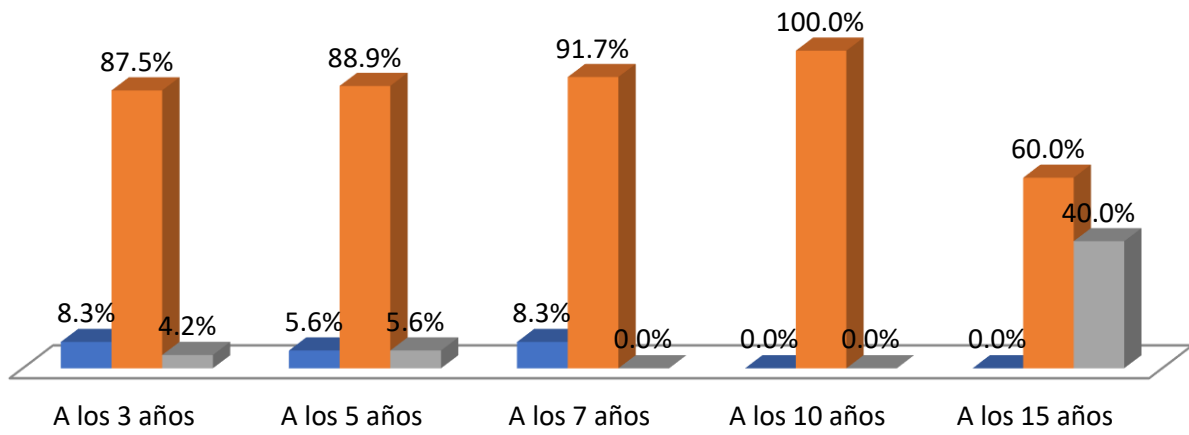
Tener 4 factores de riesgo o más da una especificidad del 100% para tener metástasis a un año, con una sensibilidad de 37% con un área bajo la curva de 0.456. Este punto de corte resulta muy útil para determinar la probabilidad de tener metástasis a distancia un año después.

La probabilidad de tener metástasis cuando hay 4 factores de riesgo o más tiene un OR de 13.4 de tener diagnóstico de metástasis al año ( $p=0.002$ ), es decir que hay una fuerte asociación, no necesariamente es una causa (no es asociación causal) pero si hay una asociación. La razón de verosimilitud es también muy alta. La razón de verosimilitud refleja la capacidad de un test diagnóstico para cambiar una probabilidad pretest a una nueva probabilidad posttest, es decir, que si un paciente sale con la prueba alta, es muy probable que tenga la enfermedad. En este caso el LR positivo fue de 14.1,  $p<0.001$ , lo que significa que un paciente con 4 factores de riesgo o más tiene 13 veces mas probabilidades de tener metástasis que uno con 3 factores o menos. Estos factores de riesgo no se relacionaron con el número de cirugías, dosis de yodo ni el seguimiento total que se le dio a los pacientes.

Solo 2 pacientes están reportados como muertos en esta serie. Una fue a los 6 meses del diagnóstico y otro tiene seguimiento hasta 3 años. Una falleció debido a sepsis asociadas a internamiento y complicaciones de las metástasis, el otro se reportó con metástasis en SNC pero se desconoce la causa del fallecimiento.

### Estado en cada uno de los tiempos de seguimiento

■ Enfermedad estructural o bioquímica solamente    ■ Actividad Metastásica    ■ Muerte



Para los 10 años de evolución ya el 100% tenía diagnosticadas las metástasis.

## Discusión

El cáncer diferenciado de tiroides suele tener un comportamiento insidioso y con una sobrevida que rebasa el 95% a 10 años en la mayoría de los casos <sup>42</sup>. Sin embargo, algunos pacientes pueden tener tumores más agresivos que disminuyen su sobrevida <sup>43</sup>. Se sabe que existen factores de riesgo que pueden predecir una mayor progresión o mortalidad, aunque aún no se tienen bien definidos quiénes presentarán este comportamiento y ameritarán seguimiento estrecho o si los tratamientos más agresivos (cirugías extensas, terapias blanco o dosis mayores de yodo iniciales) harán una diferencia en su desenlace a largo plazo <sup>44</sup>. Ya que las guías de manejo están hechas para dar atención al grueso de pacientes, que afortunadamente serán los que tienen un comportamiento más “benigno”; el manejo de los pacientes con enfermedad avanzada pueden quedar fuera del marco de las revisiones y evidencia utilizada para generar esas guías. Estos pacientes requieren mayor investigación y un personalizado que puede ser distinto a lo descrito una vez que se ha corroborado su comportamiento atípico.

En nuestra cohorte se evaluaron pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides en los que al diagnóstico o durante su seguimiento se halló actividad metastásica pulmonar. Estos pacientes constituyen un grupo atípico por definición, los cuales son referidos a nuestro centro, el cual, se trata de un hospital no oncológico de referencia para casos complejos, esto incrementa el riesgo de que los pacientes tengan un comportamiento distinto ya que en nuestra institución, muchos nódulos tiroideos son operados por cirujanos generales u oncólogos en segundo nivel, siendo posible que estos casos tengan menor número de factores de riesgo asociados. Aunque no existen publicaciones al respecto en nuestra institución, es sabido que las guías de diagnóstico y tratamiento de los nódulos tiroideos difieren entre los oncólogos y endocrinólogos; existen varios puntos de controversia, esto pudiera ser uno de los motivos por los cuales los pacientes en esta serie difieran de lo reportado en la literatura. En nuestra serie encontramos que los pacientes tienen una gran frecuencia de comorbilidades (95% de los pacientes), siendo la diabetes y la hipertensión las más comunes, pero el 25% de los pacientes



presentaba otras comorbilidades, entre ellas, otro tipo de cáncer (cáncer de mama en 7.7 %) e incluso enfermedades autoinmunitarias (artritis reumatoide e hipotiroidismo de causa autoinmune, PTI, LES y psoriasis).

Solamente dos pacientes se encontraban en un peso normal, 10.3% tenían un peso normal al diagnóstico, el 51.7% tenían sobrepeso y un 37.9% tenían obesidad, 4 pacientes tenían prediabetes y 13 diabetes. Solamente contamos con HbA1c en 12 pacientes, la mayoría se encontraba dentro de un rango menor a 7% (75%), el 33.3% tenían hipertensión, 11.8% dislipidemia, así como en el mismo porcentaje tenían una enfermedad pulmonar asociada (EPOC, SAHOS o asma), 5.9% tenían datos de estatois hepática, 9 % tenían otra enfermedad autoinmune y el 15.1% complicaciones crónicas secundarias a DM, dentro de las cuales, 8% tenían creatinina mayor a 1.2 mg/dL al momento del diagnóstico.

Otro punto importante es que no se realizó una comparación con un grupo control para determinar la presencia de algún factor que confiriera pronóstico previo a la aparición o indique el grado de severidad respecto a la respuesta al tratamiento.

Como se mencionó previamente, los factores de riesgo del paciente, hallazgos prequirúrgicos, y las características del tumor de acuerdo con su estirpe histológica se deben de considerar para la estadificación inicial y dinámica en el contexto del CDT así como para decisiones terapéuticas futuras, especialmente en los pacientes en los que no se puede establecer claramente una división entre bajo y alto riesgo por ATA o en los que el tratamiento fue incompleto al inicio <sup>45</sup>.

En nuestros pacientes, la historia familiar de CDT está presente en menos del 10%, el porcentaje de mujeres afectadas fue de casi 61%, la edad media al diagnóstico de hombres y mujeres fue de 57 años, no siendo tan diferente a las reportadas en series con menos número de pacientes estudiados<sup>6, 46</sup>. Se valoró la existencia de enfermedad tiroidea previa, encontrando en 15.2% de los pacientes hipotiroidismo primario de causa autoinmune, sólo un paciente con hipertiroidismo autoinmune, y un paciente con hipotiroidismo subclínico.

En cuanto a la forma de presentación, similar a bibliografía consultada <sup>6, 41, 42</sup>, en la mayoría de los casos, la presentación clínica fue un nódulo tiroideo palpable, (72.7%), 15.2% presentaron el diagnóstico de forma incidental y en el 9.1% hubo aumento de tamaño ganglionar como primer indicio clínico. Dentro de la sintomatología, la disfonía fue manifestada en un 29%.

Durante la evaluación prequirúrgica, no todos contaban con USG, en quienes se realizó, documentaron una lesión de más de 1 cm de diámetro, (27 mm como media) incluso mayores a 4 cm (16.7%), 41.7% contaban con ganglios reportados como sospechosos, sin embargo, sólo contamos con los datos de realización de BAAF en 25 pacientes, en 4 no se registró alguna y en los restantes, no existen datos. Se solicitó radiografía de tórax en 12 pacientes, de entre los cuales, el patrón reticulonodular estaba presente sólo en 4.8%; fue posible detectar enfermedad metastásica al momento del diagnóstico en 12.1% de los pacientes, coincidiendo con lo que previamente se ha reportado, en donde se comenta que la posibilidad de encontrar actividad tumoral fuera de la tiroides es de 2 al 20%<sup>1, 2</sup>, siendo a nivel pulmonar (75%) el lugar que presentaban la mayoría de los pacientes al diagnóstico, y 25% en hueso, actividad evidenciada sin estudios de medicina nuclear.

Se descartó funcionalidad lesiones metastásica de forma bioquímica, obteniendo una media de TSH de 2.72  $\mu$ UI/mL, por lo que se corroboró que pocos pacientes estaban distiroideos al momento del diagnóstico.

La mayoría de los pacientes tuvieron un tratamiento completo en cuanto a cirugía y radioyodo. A pesar de contar con cirujanos de alta especialidad, existieron en el 43.8% complicaciones post quirúrgicas, con hipocalcemia permanente en el 60%; cabe resaltar la importancia de contar con cirujanos especializados, dado que la evidencia reporta que estos resultados dependen más de la experiencia del médico quirúrgico que de las características del tumor. <sup>29</sup>

Es importante comentar que contrario a lo descrito en la literatura, la variante clásica de cáncer papilar de tiroides fue la que en mayor proporción se describió y que la variante folicular del CPT tuvo altas concentraciones de tiroglobulinas iniciales.

Existieron variantes de riesgo alto, pero la mayoría de este grupo tenían variantes no reportadas como peligrosas. Sin embargo, todos los pacientes presentaban por lo menos un factor de riesgo adicional para recurrencia, progresión y mortalidad. Se reporta que tener más de 10 ganglios en la cirugía es un factor de riesgo importante,<sup>46, 47</sup> el cual se presentó en un gran número de pacientes, sin embargo sigue existiendo controversia en cuanto al número que predice metástasis, así como también su tamaño (> 3cm).

En 2015, la ATA considero que un riesgo bajo de recurrencia implicaba la ausencia de ganglios metastásicos o bien, al comprobarse micrometástasis (2 mm) en al menos 5 ganglios; pacientes con evidencia clínica de ganglios y/o más de 5 con al menos 3 cm de diámetro conferían un riesgo intermedio, mientras que el grupo con riesgo alto de recurrencia lo tendrían quienes tuvieran ganglios linfáticos que miden más de 3 cm con evidencia de metástasis, otorgando un porcentaje de hasta 40% de nueva actividad estructural. Un estudio de Machens en 2012<sup>47</sup>, concluyó que en número de 20 o más ganglios positivos a metástasis, conferían una especificidad del 90.8% y un valor predictivo negativo de 92.7% para enfermedad metastásica a distancia y en el caso de que ésta fuera a nivel pulmonar, en ausencia de cualquier otro sitio afectado, con presentar más de 20 ganglios, el valor predictivo negativo incrementaba hasta 94.6%. En nuestros pacientes, se observó que de acuerdo al número de ganglios, 42.1% tenían riesgo bajo, 33.6% riesgo intermedio, y 24.3% riesgo alto, teniendo un tamaño de 30 mm (6.5-55 mm), y algunos de hasta 8 cm; la invasión a su cápsula se encontró en 66.7%. No obstante, esta estratificación se realizó de manera dinámica, el número de ganglios positivos no se reportó al principio del diagnóstico, hallando que en el grupo que no contaban con ganglios positivos tenían metástasis a distancia documentada desde un inicio, en tanto que en los pacientes que presentaron ganglios positivos, no había evidencia de metástasis; sin embargo cabe recordar, que no todos los pacientes tenían USG previo a la cirugía, así como tampoco contaban con marcadores bioquímicos, y no manifestaban sintomatología, por lo tanto, este resultado podría explicarse debido a las diferencias en el abordaje diagnóstico de acuerdo a la guía vigente al momento del diagnóstico, ya que inclusive, se cuenta con pacientes diagnosticados antes del

2015, por lo que, de igual manera podríamos asumir que a pesar de tratarse de pacientes con riesgo alto, la búsqueda de enfermedad metastásica no se realizó acorde a lo sugerido por la ATA al no contar con todos los métodos sugeridos o bien, la actividad metastásica se encontraba presente, pero el límite de resolución de nuestros medios disponibles, no era suficiente para detectar, al menos, actividad pulmonar de patrón micronodular.

### **Terapia con radioyodo**

El 96.9% de los pacientes recibió por lo menos una primera dosis de RAI, sólo un paciente no recibió esta terapia por decisión propia. En este ámbito, la diferencia entre dosis inicial de radiofármaco fue indicada de acuerdo con la experiencia clínica de nuestro centro, documentando que el 16.1% de los pacientes recibieron una dosis de 100 mCi, el 64.5% recibieron 150 mCi y el 19.4% restante recibieron 200 mCi. Posterior a la dosis ablativa de  $^{131}\text{I}$  se realizó rastreo corporal tardío a 31 pacientes; el 6.5% no tuvo captación desde ese primer evento y el resto fue positivo. Los sitios de captación más frecuentes fueron en el lecho quirúrgico 62.1% y pulmón 31%. Hubo captación en mediastino y hueso en el 3.4% de los pacientes respectivamente, de este modo fueron estratificados con un nuevo riesgo, valorando una dosis extra de  $^{131}\text{I}$  dependiente de la evolución, es así como al año, la mediana de dosis de RAI era de 300 mCi (200-350), pero un 46.9% tenían ya dosis de 350 mCi o más, esto mostrando relación con la tiroglobulina post ablación, de la cual, hablaremos a continuación.

### **Vigilancia postquirúrgica bioquímica**

A pesar de tratarse de un centro de referencia nacional, la cuantificación de anticuerpos antitiroglobulina y de tiroglobulina sérica, no se realizaba de manera cotidiana por falta de reactivos en nuestro laboratorio, por lo que existen pocos registros sobre la determinación de tiroglobulina previa a la ablación con radiofármaco; en quienes existe registro fue en 13 pacientes, en los cuales la mediana fue de 60 ng/mL (12-450 ng/mL) y los anticuerpos antitiroglobulina fueron de 2.2 UI/ml (0.3-5.9 UI/ml) por lo que la medición de tiroglobulina era altamente

sensible y específica al no verse infracuantificada por los anticuerpos antitiroglobulina. Tomando en cuenta que no ha sido considerado un nivel específico de tiroglobulina preablación, ni ha sido recomendada por la ATA, hay reportes que previo a la cirugía, existe una correlación directamente proporcional de los niveles de tiroglobulina con el tamaño del tumor <sup>48</sup>, sin embargo, esta relación no se pudo comprobar, solamente en 2 de los pacientes la tiroglobulina pre ablación era menor a 10 UI/ml, los demás tenían entre 22 UI/ml y 15600 UI/ml, en el resto de los pacientes la tendencia fue de concentraciones menores en el CPT clásico sin ser significativa (52 [7-485] en clásico vs 280 [60-2826] en otras variantes,  $p=0.094$ ), en el caso de la variante folicular y el cáncer tiroideo folicular tuvieron tiroglobulinas pre ablación más altas. No tenemos Tg pre ablación en el anaplásico, ni en las otras variantes ni en un grupo significativo de pacientes.

No obstante, la tiroglobulina suprimida post RAI a los 6 meses se determinó en 24 pacientes, siendo de 30.6 ng/mL (5.8-189 ng/mL). En el seguimiento los pacientes presentaron TSH menores a la consulta post RAI con una mediana de 0.62  $\mu$ UI/mL (0.14-3.68  $\mu$ UI/mL). En la evaluación a un año 11 pacientes tuvieron anticuerpos antitiroglobulina con una mediana de 11.4 UI/ml (5-348 UI/ml) y la tiroglobulina suprimida al año fue de 28 ng/mL (4-140 ng/mL) mientras que la estimulada fue de 133 ng/mL (33-500 ng/mL). El 36.8% tenía anticuerpos positivos, obteniendo una sensibilidad baja para su nueva estadificación y futuro tratamiento. Se observó que la kappa de concordancia entre el riesgo de TNM vs ATA fue de 45.2%, ( $p=0.002$ ); es decir, que solo en 45.2% de los pacientes la escala coincide en clasificarlos, ya que evaluados de manera individual, existen pacientes que podrían parecer de bajo riesgo, sin embargo, se debe considerar la clasificación de la ATA como un factor importante para considerar ampliar los estudios de estadificación por lo menos desde un riesgo intermedio de acuerdo a estos resultados.

Considerando las edades para la ATA y TNM de riesgo, tumores de 4 cm o más en patología, variantes de riesgo y tener 20 ganglios o más, encontramos que la mayoría de pacientes tenían entre dos y tres factores de riesgo. Los pacientes menores de 45 años no tenían ni uno de estos factores y sin embargo tuvieron

metástasis eventualmente. Por lo que tener 4 factores de riesgo o más otorga especificidad del 100% para tener metástasis a un año, con una sensibilidad de 37% con un área bajo la curva de 0.456, ya que para los 10 años de evolución ya el 100% tenía diagnosticadas las metástasis. Estos factores de riesgo no se relacionaron con el número de cirugías, dosis de yodo ni el seguimiento total que se le dio a los pacientes.

## **Conclusiones**

Se observó que de acuerdo a las características de los pacientes que formaron parte de esta cohorte, el 100% de 34, en un seguimiento de diez años reportaban actividad metastásica a nivel pulmonar. Cabe destacar que a pesar de la estadificación de la TNM y ATA auxiliares en determinar el tratamiento, podríamos tomar en cuenta los factores de riesgo expuestos en ausencia de todos los métodos diagnósticos de enfermedad metastásica que sugieren las guías.

## Bibliografía

1. Schmidt A, Cross G & Pitoia F, Metástasis a distancia en cáncer diferenciado de tiroides: diagnóstico y tratamiento, *Rev Argent Endocrinol Metab* 2017; 54 (2):92-100
2. Haugen, B, Alexander, EK, Bible KC, Doherty, GM, Mandel, SJ, American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, *THYROID*, 2015, (26), 1-133, Disponible en: doi 10.1089/thy.2015.0020
3. Cano-Valdez, AM, Aspectos histológicos del cáncer diferenciado de la tiroides, *Cancerología* 4 (2009): 65-71
4. [Internet] Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>
5. Akslen, L, Haldorsen T, Incidence of thyroid cancer in norway 1970-1985, *APMIS*. 1990; (6):549-58.
6. Dacey-Seib, C, Sosa JA, Evolving understanding of the epidemiology of thyroid cancer, *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(1):23-35. Disponible en: doi 10.1016/j.ecl.2018.10.002. Epub 2018 Dec 23.
7. Schmid, D, Ricci C, Behrens, G, Adiposity and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis, *Obes Rev*. 2015; (12):1042-54. Disponible en: doi 10.1111/obr.12321. Epub 2015 Sep 14.
8. Sheikh, A, Polak, B, Rodriguez, Y, Kuker, Russ, Nuclear Molecular and theranostic imaging for differentiated thyroid cancer, *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2017; 26(Suppl 1): 50–65. Disponible en: 10.4274/2017.26.suppl.06



9. Schneider, A, BAU-Sarne, D, Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation, *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2005 Dec;1(2):82-91.
10. Ganly, I, Wang, L, Palmer, FL, Migliacci JC, Aniss, A, Survival from differentiated thyroid cancer: what has age got do with?, *Thyroid.* 2015; 25 (10): 1106-1114.
11. Burman, K, Wartofsky, L, Thyroid nodules, *N Engl J Med.* 2015 Dec 10;373(24):2347-56. Disponible en: doi 10.1056/NEJMcp1415786.
12. Ha EJ, Na DG, Moon, WJ, Lee, YH, Choi, N, Diagnostic Performance of Ultrasound-Based Risk-Stratification Systems for Thyroid Nodules: Comparison of the 2015 American Thyroid Association Guidelines with the 2016 Korean Thyroid Association/Korean Society of Thyroid Radiology and 2017 American College of Radiology Guidelines, *Thyroid.* 2018; (11):1532-1537. Disponible en doi: 10.1089/thy.2018.0094
13. Arancibia, G, Niedmann, JP, Ortega, DE, Ultrasonografía de tiroides, *Revista Chilena de Radiología;* (8), 101-6. Disponible en: doi.org/10.4067/S0717-93082002000300003
14. Luna, JJ, Rodríguez -Palomares, LA, Olvera-Juarez, M, Reynoso-Noveron, N, Pacheco- Bravo, I, Validez y precision del ultrasonido como método diagnóstico del cáncer de tiroides en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología de México, *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2014; (6):388-396
15. Kim HY. Updated guidelines on the preoperative staging of thyroid cancer. *Ultrasonography.* 2017 Oct; (4): 292–99.

16. Tessler, F, Middleton W, Grant E, Hoang, J, Berland, L, ACR Thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): White paper of the ACR TI-RADS committee, *J Am Coll Radiol.* 2017;14(5):587-595. Disponible en: doi 10.1016/j.jacr.2017.01.046. Epub 2017 Apr 2.
17. Crippa S, Mazzucchelli L, Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid fine-needle aspiration specimens. *Am J Clin Pathol* 2010; 134: 343–44.
18. Wu, XL, Du, JR, Wang, H, Jin, CX, Sui, GQ, Yang, D, Lin YQ, Luo, Q, Fu, P, Comparison and preliminary discussion of the reasons for the differences in diagnostic performance and unnecessary FNA biopsies between the ACR TIRADS and 2015 ATA guidelines, *Endocrine.* 2019. Disponible en: doi 10.1007/s12020-019-01886-0.
19. Fagin, JA & wells SA, Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer, *N Engl J Med.* 2016 Sep 15;375(11):1054-67. Disponible en: doi 10.1056/NEJMra1501993.
20. Nishiyama RH, Dunn EL, Thompson NW, Anaplastic spindle-cell and giant-cell tumors of the thyroid gland, *Cancer.* 1972; (1):113-27.
21. Fagin JA, Matsuo K, Karmakar A, Chen DL, Tang SH, Koeffler HP, High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas, *J Clin Invest.* 1993; (1):179-84.
22. Rusinek, D, Chmielik, E, Krajewska J, Jarzab, M, Current Advances in Thyroid Cancer Management Are We Ready for the Epidemic Rise of Diagnoses? , *Int J Mol Sci.* 2017 Aug; 18(8): 1817. Disponible en 10.3390/ijms18081817

23. He, Lin-yun, Wang, W, Alpha, B, Han S, Li Zhou, The prognostic value of regional lymph node metastases in patients of guangdong province, china with differentiated thyroid cancer. A multicenter retrospective clinical study, *Medicine*, 2016, (95), 1-7.
24. Kim, H, In-Kim,H, Kim, S, Jung, J, Jeon, MJ, Kim, WG, Kim, TY, Kim, HK, Kang, HC, Han JM, Cho YY, Kim TH. Prognosis of Differentiated Thyroid Carcinoma with Initial Distant Metastasis: A Multicenter Study in Korea. *Endocrinol Metab*, 2018; (2): 287–95.
25. "Kim M , Kim WG, Park S, Kwon H, Jeon MJ, Lee JJ, Ryu JS, Kim TY, Shong YK, Kim WB. The Initial Size of Metastatic Lesions Is Best Prognostic Factor in Patients with Metastatic Differentiated Thyroid Carcinoma Confined to the Lung. *Thyroid*. 2017; (1):49-58."
26. Cho SW, Choi, HS, Yeom, GJ, Lim, JA, Moon JH, Park,DJ, Chung, JK, Cho, BY, Yi KH, Park YJ. Long-Term Prognosis of Differentiated Thyroid Cancer with Lung Metastasis in Korea and Its Prognostic Factors, *Thyroid*, 2014;(24):217-286.
27. Wang, T, Sosa JA, Thyroid surgery for differentiated thyroid cancer-recent advances and future directions, *Nat Rev Endocrinol*. 2018; (11):670-683. Disponible en doi: 10.1038/s41574-018-0080-7.
28. Mercieca-Bebber RL, Perreca A, King M, Macann A, Whale K, Soldati S, Jacobs M, Efficace F. Patient-reported outcomes in head and neck and thyroid cancer randomised controlled trials: A systematic review of completeness of reporting and impact on interpretation. *Eur J Cancer*. 2016; (56):144-161.

29. Duclos, A, Peix JL, Colin C, Kraimps AL, Menegaux, F, Influence of experience on performance of individual surgeon in thyroid surgery: prospective cross sectional multicentre study, *BMJ* 2012; 344. Disponible en: doi 10.1136/bmj.d8041
30. Grogan R, Mitmaker, EJ, Clark, H, The evolution of biomarkers in thyroid cancer -from mass screening to a personalized biosignature. *Cancers*. 2010;(2):885-912. Disponible en doi: 10.3390/cancers2020885.
31. Mousa, SA, Glinsky, GV, Lin H, Contributions of thyroid hormone to cancer metastasis, review, *Biomedicines* 2018; (3): 1- 11. Disponible en: doi.org/10.3390/biomedicines6030089
32. Duan H, Gamper E, Becherer A, Hoffman M. Quality of life aspects in the management of thyroid cancer. *Oral Oncol*, 2015; (6):S1-5.
33. Song H, Xue YL, Xu YH, Qiu ZL, Luo QY, Rare metastases of differentiated thyroid carcinoma: pictorial review. *Endocr Relat Cancer*, 2011; (5): 165-74.
34. Hoang JK, Branstetter BF, Gafton AR, Lee WK, Glastonbury CM, Imaging of thyroid carcinoma with CT and MRI: approaches to common scenarios. *Cancer Imaging*. 2013; (1): 128–139. Disponible en: doi: 10.1102/1470-7330.2013.0013
35. Sabra MM, Ghossein R, Tuttle RM. Time Course and Predictors of Structural Disease Progression in Pulmonary Metastases Arising from Follicular Cell–Derived Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; (4): 518–24.
36. Ali ER. Assessment of functional lung impairment in patients with thyroid disorders. *Egypt J Bronchol* 2016; (10): 337-47.

37. Ibrahim EY, Busaidy NL. Treatment and surveillance of advanced, metastatic iodine-resistant differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2017 Mar;(2):151-58.
38. Porterfield JR, Cassivi SD, Wigle DA, Shen KR, Nichols FC, Grant CS, Deschamps C, Thoracic metastasectomy for thyroid malignancies, *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009; (1): 155–158. Disponible en: doi 10.1016/j.ejcts.2008.12.055.
39. Jang EK, Kim WG, Kim HC, Huh JW, Kwon H, Choi YM, Jeon MJ, Kim TY, Shong YK, Ryu JS, Kim WB. Changes in the pulmonary function test after radioactive iodine treatment in patients with pulmonary metastases of differentiated thyroid cancer. *PLoS One*. 2015; (4): 1-15
40. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45:228–47.
41. Schlumberger M, Challeton C, Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, Francese C, Fontaine F, Ricard M, Parmentier C, Radioactive Iodine Treatment and External Radiotherapy for Lung and Bone Metastases from Thyroid Carcinoma, *J Nucl Med* 1996;37:596-605."
42. Rao SN, Cabanillas ME. Navigating Systemic Therapy in Advanced Thyroid Carcinoma: From Standard of Care to Personalized Therapy and Beyond. *J Endocr Soc*. 2018 1; 2(10): 1109–1130.

43. Nabhan F, Ringel MD. Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons and controversies. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(2):R13-R26
44. Clark, JR, MMBS, F, Lai, Hall, P, Borglund A, Eski, S, Freeman JL, Variables predicting distant metastases in thyroid cancer, *The laryngoscope*, 2005; 115:661–667.
45. Lee M, Cho JW, Hong SJ, Yoon JH. Dynamic risk stratification in papillary thyroid carcinoma measuring 1 to 4 cm. *J Surg Oncol*. 2018;118(4):636-643.
46. Wang, L, Frank, L, Nixon, I, Thomas, D, Patel SG, Shaha, A, Tuttle, M, Gangly, I, Multi-organ distant metastases confer worse disease-specific survival in differentiated thyroid cancer, *Thyroid*, 2014; 11:1594-99.
47. Machens, A, Dralle H, Correlation between the number of lymph node metastases and lung metastasis in papillary thyroid cancer, *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12):4375–4382.
48. Kim, H, Kim, YN, Kim H, Park SY, Choe JH, Kim, JH, Kim JS, Kim TH, Kim SW, Preoperative serum thyroglobulin predicts initial distant metastasis in patients with differentiated thyroid cancer, *Sci Rep*. 2017; 1- 7.
49. Denise P. Momesso, Fernanda Vaisman, Samantha P. Yang, Daniel A. Bulzico, Rossana Corbo, Mario Vaisman, R. Michael Tuttle. Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(7): 2692–2700.

## **ANEXOS**

### **ANEXO 1**

#### Riesgo ATA bajo ( $\leq 5\%$ recurrencia)

- Cáncer papilar de tiroides:
- Tumor intratiroideo
- Sin invasión vascular
- N0 clínico o menos de 5 ganglios linfáticos  $< 0.2$  cm de diámetro
- mayor.
- Microcarcinoma con mutación BRAFV600E

#### Cáncer de tiroides folicular

- Tumor intratiroideo.
- Invasión capsular e invasión vascular menor de 4 focos

#### Riesgo ATA intermedio (5-20% de recurrencia)

- Cáncer papilar de tiroides
- Extensión extratiroidea mínima
- Histología agresiva
- Invasión vascular
- N1 clínico o más de cinco metástasis ganglionares  $< 3$  centímetros
- de diámetro mayor.
- Mutación en microcarcinoma BRAFV600E o extensión extratiroidea
- multifocal.

#### Riesgo ATA alto ( $> 20\%$ recurrencia)

- Cáncer papilar de tiroides
- Extensión extratiroidea extensa.
- Metástasis a distancia.
- Metástasis en ganglios linfáticos de 3 centímetros de diámetro mayor.

#### Cáncer de tiroides folicular

- Más de 4 focos con invasión vascular

## ANEXO 2

### Clasificación TNM 8va edición

T nos habla del tamaño del tumor, existiendo:

- TX: tumor que no puede ser evaluado.
- T0: sin evidencia de tumor primario.
- T1: tumores de menor o igual a 2 cm en sus ejes más largos, tumor limitado a la tiroides.
  - T1a: Tumor de menor o igual a 1cm en sus ejes más largos, tumor limitado a la tiroides.
  - T1b: Tumor de más de 1 cm pero menor o igual a 2 cm en sus ejes más largos, tumor limitado a la tiroides.
- T2: Tumor de más de 2 cm pero menor o igual a 4 cm en sus ejes mayores, limitado a la tiroides
- T3: Tumor de más de 4 cm, limitado a la tiroides o con dimensión extratiroidea invadiendo músculos infrahioideos.
  - T3a: Tumor de más de 4 cm, limitado a la tiroides.
  - T3b: Tumor extratiroidea que invade músculos infrahioideos con un tumor de cualquier tamaño.
- T4: Extensión extratiroidea dentro de estructuras mayores del cuello.
  - T4a: Extensión extratiroidea que invade tejido subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente de un tumor de cualquier tamaño.
  - T4b: Extensión extratiroidea que invade fascia prevertebral o revestimiento de la arteria carótida o vasos mediastínicos de un tumor de cualquier tamaño

N del número de ganglios con metástasis.

- NX: Ganglios regionales que no pueden ser evaluados.
- N0: Sin evidencia de ganglios regionales o metástasis a este nivel.
  - N0a: Nódulo metastásico de 1 cm o mayor confirmado por histopatología o por citología.



- N0b: Sin evidencia radiológica o clínica de ganglios locoregionales con metástasis.
- N1: Metástasis en ganglios regionales.
  - N1a: Metástasis ganglionares a nivel VI o VII (pretraqueal, paratraqueal, o perilaríngeo) pueden ser bilaterales o unilaterales.
  - N1b: Metástasis ganglionares unilaterales, bilaterales o contralaterales en niveles I, II, III, IV y V, o ganglios retrofaríngeos.

M, presencia de metástasis a distancia:

- M0: Sin metástasis a distancia.
- M1: Metástasis a distancia.

En esta edición se realiza la división de grupos pronóstico de pacientes con edad corte de 55 años al diagnóstico de la siguiente manera:

Menores de 55 años al diagnóstico

- Estadio I: cualquier T, cualquier N y M0.
- Estadio II: cualquier T, cualquier N, y M1.

Mayores a 55 años al diagnóstico:

- Estadio I: T1 o T2, N0 o Nx y M0.
- Estadio II: T1 o T2, N1 y M0.
- Estadio II: T3, cualquier N, y M0.
- Estadio III: T4a, cualquier N, y M0.
- Estadio IVA: T4b, cualquier N, y M0.
- Estadio IVB: cualquier T, cualquier N y M1<sup>19</sup>.