



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL
TRATAMIENTO, PERSISTENCIA Y
RECURRENCIA DE LA
ENFERMEDAD EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON CÁNCER
PAPILAR DE TIROIDES DE
ACUERDO A LA VARIANTE
HISTOLÓGICA

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. Talia Carolina Vázquez
Rodarte



TUTOR:

Dra. Patricia Guadalupe Medina Bravo



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



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.

HOJA DE FIRMAS

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO HOSPITAL INFANTIL
DE MEXICO FEDERICO GOMEZ



TUTOR:

D. en C. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIAS

A mi esposo Victor Manuel, por su apoyo incondicional, tolerancia y amor infinitos.

A mis padres, Genoveva e Ignacio, mi mayor inspiración.

A mis amigos, en endocrinología especialmente a Mariana, gracias por ser mi confidente por estos dos años, y esta amistad que sea para siempre. A Yuri, Lili, Yess, Ángeles, las mejores compañeras. A Débora, Sofía, Pablo y Samantha, los hermanos que la pediatría me dio.

Muy especialmente a mi mentora, la Dra. Patricia Medina, toda mi admiración, respeto y reconocimiento por su gran vocación y aptitudes que sin duda intentaré imitar el resto de mi vida.

ÍNDICE

Resumen.....	5
Introducción.....	6
Antecedentes y marco teórico.....	7
Planteamiento del problema.....	12
Pregunta de investigación.....	13
Justificación.....	13
Hipótesis.....	14
Objetivo: general y específico.....	14
Métodos.....	15
Análisis estadístico.....	16
Descripción de variables.....	16
Resultados.....	18
Discusión.....	24
Conclusión.....	25
Cronograma de actividades.....	25
Referencias bibliográficas.....	26
Limitaciones.....	27
Anexos.....	28

RESUMEN

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO, PERSISTENCIA Y RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES DE ACUERDO A LA VARIANTE HISTOLÓGICA

Introducción: existen pocos estudios en población pediátrica que hayan evaluado la persistencia y recurrencia de la enfermedad. En algunos estudios se ha reportado que hasta un 89.3% se encuentran libres de la enfermedad. Sin embargo no existen estudios que hayan evaluado la persistencia o recurrencia de acuerdo a la variante histológica.

Objetivo: describir la respuesta al tratamiento, persistencia y recurrencia de la enfermedad en pacientes pediátricos con CPT, de acuerdo a la variante histológica.

Material y métodos: se incluyeron 25 pacientes menores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de CPT en el período de enero 2010 a diciembre 2020, con seguimiento bioquímico con TSH, tiroglobulina, gammagrama, ultrasonido tiroideo. Se dividió a los pacientes de acuerdo a la variante histológica (clásico n=18, folicular n=7), para comparar las características clínicas, bioquímicas y la frecuencia de persistencia y recurrencia. Se realizó U de Mann Whitney o Kruskal-Wallis y χ^2 o prueba exacta de Fisher.

Resultados: De los 25 pacientes sujetos, el 76% eran del sexo femenino. La edad al diagnóstico fue significativamente menor (9.8 + 3.7 años) en pacientes con variante folicular (p=0.01). La frecuencia de Ac's antiTPO (p=0.03), la dosis acumulada de Iodo¹³¹ (p=0.02) fue mayor en los pacientes con variante clásica comparados con los pacientes con variante folicular. No se observaron diferencias en la persistencia de la enfermedad ni en la recurrencia de la misma a los 5 años del diagnóstico. No se encontraron diferencias en el porcentaje de pacientes libres de la enfermedad, de acuerdo a la variante histológica (p=0.38).

Conclusiones: en nuestro estudio no encontramos diferencias en la persistencia o recurrencia de la enfermedad de acuerdo a la variante histológica (variante clásica vs folicular).

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides en pediatría es una enfermedad poco común, pero con un excelente pronóstico. Comparado con los adultos, el cáncer diferenciado de tiroides, que incluye el cáncer de tiroides papilar y folicular, se presenta en estadios más avanzados y se asocia con tasas más altas de recurrencia. Las recomendaciones de tratamiento han cambiado en las últimas décadas y se encuentran en constante evolución. ⁽¹⁾ Es obligatorio otorgar la importancia al tratamiento para cáncer de tiroides que minimicen el riesgo de recurrencia y los efectos adversos de los tratamientos, que faciliten el seguimiento. Se recomienda que la tiroidectomía total y la disección de los ganglios sea el procedimiento quirúrgico de elección para los niños con cáncer diferenciado de tiroides. También se recomienda un seguimiento a largo plazo porque la enfermedad puede reaparecer décadas después del diagnóstico y la terapia inicial. Este seguimiento ha cambiado de acuerdo a diversos estudios, a lo largo del tiempo.

En comparación con los adultos, los niños se presentan más frecuentemente con ganglios linfáticos y metástasis pulmonares. Las metástasis pulmonares generalmente son asintomáticas y se evidencian después de administración de yodo radioactivo. Estas no son visibles con estudios de imagen como radiografía ni tomografía simple. Afortunadamente en los pacientes jóvenes es casi seguro que las metástasis mostrarán captación ávida por el yodo radioactivo, este es el principal motivo de que el pronóstico en esta población sea excelente cuando se administra el tratamiento adecuado. ⁽¹⁾ En 2009, la American Thyroid Association (ATA) propuso y validó la escala ATA 2009, que clasifica a los pacientes en 3 categorías de riesgo: alto, intermedio y bajo, según las características clínicas, histológicas y de laboratorio. Posterior a su publicación, esta escala se ha complementado con diversos elementos, permitiendo las escalas MINSAL 2013 y ATA 2015. ⁽⁹⁾

Varios estudios han demostrado la utilidad clínica de una medición de tiroglobulina (TG) sérica (ya sea estimulada o no por TSH) obtenida unas semanas después de la tiroidectomía total (TG postoperatoria) y antes de la ablación del remanente con RAI como una herramienta para ayudar en la estadificación inicial del riesgo y la decisión de terapia adyuvante. ⁽⁹⁾

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

Generalidades

Existen cuatro tipos histológicos de carcinoma de tiroides: carcinoma papilar, carcinoma folicular, incluyendo células Hurthle, carcinoma medular y anaplásico. Los carcinomas papilar y folicular, se denominan cánceres diferenciados de tiroides (CDT).⁽¹⁾

El resultado a largo plazo de los pacientes tratados eficazmente por cáncer de tiroides diferenciado suele ser favorable. Sin embargo, entre el 5 y el 20% de los pacientes desarrollan recidivas locales o regionales y entre el 10-15% metástasis a distancia. El 9% de los pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides muere a causa de su enfermedad. Es importante evaluar tanto el riesgo de muerte por la enfermedad como el riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, ya que esto permite dar un pronóstico más preciso y tomar decisiones de tratamiento adecuadas.⁽²⁾

Factores pronósticos

Se ha demostrado en múltiples estudios que varios factores son importantes para predecir la muerte y la recurrencia en análisis multivariados de grandes cohortes de pacientes. La edad en el momento del diagnóstico es uno de los factores más consistentes en pacientes con CDT. El riesgo de recurrencia y muerte aumenta con la edad, particularmente después de los 40 años. Los niños pequeños, menores de 10 años, tienen mayor riesgo de recurrencia que niños mayores o adolescentes.^(1,2) En cuanto al género, el sexo masculino se ha informado como un factor de riesgo independiente en algunos estudios.^(1,2)

El pronóstico del carcinoma papilar de tiroides (CPT) es mejor que el del cáncer de tiroides folicular (CFT). Sin embargo, las tasas de supervivencia son comparables. Dentro del grupo de CPT, el peor pronóstico se asocia con tipos histológicos específicos y el grado de diferenciación celular e invasión vascular.^(1,2) El riesgo de recurrencia y mortalidad también se correlaciona con el tamaño del tumor

primario, invasión extratiroidea, metástasis en los ganglios linfáticos y las metástasis a distancia. ^(1,2)

La persistencia se define en múltiples estudios cuando el nivel de TG suprimido es mayor o igual a 1 ng/mL o si se observa una enfermedad estructural sospechosa en las imágenes (gammagrama, ultrasonografía o tomografía computarizada por emisión de fotón único SPECT-CT). Por otro lado, la recurrencia se define como el nivel de tiroglobulina suprimido o estimulado mayor o igual a 1 ng/ml o enfermedad estructural en las imágenes después de un periodo de un año libre de enfermedad. En población pediátrica entre el 5 y el 20% de los pacientes desarrollan recidivas locales o regionales y entre el 10 y el 15% metástasis a distancia. ⁽²⁾

El resultado a largo plazo de los pacientes tratados eficazmente por cáncer de tiroides diferenciado suele ser favorable. ⁽²⁾

Evaluación de tiroglobulina en pronóstico

La tiroglobulina sérica (TG) es un marcador bioquímico útil en la vigilancia postoperatoria del carcinoma diferenciado de tiroides, que solo se produce en el tejido tiroideo. ⁽⁶⁾

El nivel de tiroglobulina sérica después de la tiroidectomía para el CDT es muy importante como indicador de si se encuentra bioquímicamente curado o si permanece persistente. El tiempo corto de la duplicación de la TG sérica después de la tiroidectomía total ha predicho significativamente una pobre supervivencia por causa específica de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides, lo que sugiere que la elevación de los niveles de TG indica directamente la recurrencia del CPT. Sin embargo, la presencia de anticuerpos antitiroglobulina (TGAb) interfiere con el ensayo inmunométrico de TG y hace que los niveles de TG no sean confiables. La prevalencia de TGAb en pacientes con carcinoma papilar de tiroides se ha reportado 25% más alta que en la población general, que es de un 10%, por lo cual el seguimiento de los niveles de TG no es apropiado para estos pacientes, en presencia de Ac's antitiroglobulina positivos. ⁽³⁾

Recientemente Chung et al, informaron que los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides con TGAb detectables después de la tiroidectomía total y la ablación con yodo radiactivo (RAI) mostraron una tasa de recurrencia más alta

que aquellos con TGAb indetectables. ^(3,8) Kim WG y colaboradores estudiaron un grupo similar de pacientes e informaron que aquellos con disminuciones en los niveles séricos de TGAb en más del 50% dentro de los 6-12 meses posteriores a la ablación, tuvieron una tasa de recurrencia significativamente más baja que aquellos que mostraron disminuciones en menos del 50% o aumentos en los niveles de TGAb. Estos estudios sugieren que la elevación persistente de TGAb es un marcador de enfermedad persistente o recurrencia de CDT persistente. ⁽⁸⁾

En Japón, la ablación con RAI no está ampliamente adoptada porque la capacidad de las instalaciones de RAI es limitada y porque la mayoría de los CPT, excepto en los casos de alto riesgo, muestran un pronóstico excelente, incluso sin la ablación con RAI. En la práctica clínica actual, necesitamos diferenciar entre pacientes de alto riesgo y de bajo riesgo para la indicación de ablación con RAI. En pacientes con CPT con TGAb positivos, los cambios posoperatorios en los niveles séricos de TGAb pueden proporcionar información pronóstica. ⁽⁸⁾

Las actuales directrices de la American Thyroid Association (ATA) recomiendan que los TGAb séricos se midan junto con el ensayo de TG sérico mediante un método inmunométrico. La prevalencia de TGAb es mayor en mujeres y aumenta con la edad. ⁽⁶⁾

Escalas de riesgo de recurrencia en cáncer diferenciado de tiroides

A diferencia de los lineamientos de la ATA 2009, que considera la presencia de cualquier metástasis ganglionar como riesgo de recurrencia intermedio, el consenso MINSAL 2013 clasifica estos pacientes como riesgo bajo o intermedio, dependiendo de los ganglios comprometidos. En adultos los lineamientos de ATA 2015, se considera la presencia de metástasis ganglionares cervicales mayores a 3 cm de diámetro como riesgo de recurrencia alto. ⁽⁹⁾

Así mismo, se debe considerar el estado de la enfermedad posoperatoria, es decir la presencia o ausencia de enfermedad persistente, para decidir si es posible que se necesite un tratamiento adicional, RAI, cirugía u otro tratamiento. ⁽⁹⁾

La tiroglobulina sérica posoperatoria (en terapia con hormona tiroidea o después de la estimulación con TSH), puede ayudar a evaluar la persistencia de la enfermedad o el remanente tiroideo y predecir la posible recurrencia futura de la enfermedad. En la mayoría de los pacientes, la TG debe alcanzar su punto más

bajo a las 3-4 semanas del posoperatorio. Se desconoce el valor de corte óptimo para la TG sérica posoperatoria o el estado en el que se mide (con la terapia con hormona tiroidea o después de la estimulación con TSH) para guiar la toma de decisiones con respecto a la administración de RAI. ⁽⁹⁾

El estado de la enfermedad posoperatoria es una consideración relevante en la toma de decisiones sobre el tratamiento posoperatorio después de la consideración inicial del estado clínico-patológico. La evaluación del estado de la enfermedad posoperatoria se puede realizar por varios medios, incluida la TG sérica, la ecografía del cuello y la exploración con radioisótopos de yodo. ⁽⁹⁾

Las mediciones de TG sérica (con anticuerpos antitiroglobulina), con ecografía del cuello o sin ella, se realizan con frecuencia como parte de la evaluación posoperatoria temprana. El valor predictivo de la TG posoperatorio estará significativamente influenciado por una amplia variedad de factores, incluida la cantidad de cáncer de tiroides residual y/o tejido tiroideo normal, el nivel de TSH en el momento de la medición de TG, la sensibilidad funcional del ensayo de TG, el valor de corte de TG utilizado para el análisis, el riesgo individual de tener metástasis locorregional o distante ávido de RAI, el tiempo transcurrido desde la tiroidectomía total y/o la sensibilidad de la técnica de exploración posterior a la terapia (SPECT-CT vs otros estudios de imagen). ⁽⁹⁾

Múltiples estudios han confirmado un aumento del riesgo de recurrencia después de la tiroidectomía total y la ablación del remanente de RAI en pacientes que tenían una Tg estimulada por TSH postoperatoria >1-2 ng/mL en el momento de la ablación. ⁽⁹⁾

En algunos estudios se ha documentado que la TG postoperatoria a menudo se encuentra como un predictor independiente de enfermedad persistente o recurrente. Además, el riesgo de tener una enfermedad recurrente o persistente aumenta a medida que aumenta la TG postoperatoria. Utilizando análisis multivariados, los valores postoperatorios de TG estimulada por abstinencia de la hormona tiroidea entre 20 y 30 ng/mL logran el equilibrio óptimo de sensibilidad y especificidad para predecir la enfermedad recurrente o persistente. Además, los valores elevados de TG estimulada postoperatoria (>10-30 ng/mL) también se asocian con una menor supervivencia. Por el contrario, valores de TG estimulada postoperatoria inferiores a 1-2 ng/mL son fuertes predictores de remisión. Incluso

en pacientes clasificados de riesgo bajo e intermedio que no recibieron ablación de restos de RAI, una TG postoperatoria no estimulada <1 ng/mL se asoció con excelentes resultados clínicos y tasas de recurrencia $<1\%$. La mediana de seguimiento en este estudio fue de 62 meses. Por lo tanto, una TG sérica postoperatoris puede proporcionar información valiosa con respecto a la probabilidad de lograr la remisión o tener una enfermedad persistente o recurrente en respuesta a una terapia inicial.⁽⁹⁾

Actualmente, no se han realizado estudios con población pediátrica que hayan evaluado la respuesta al tratamiento, persistencia y recurrencia de la enfermedad en pacientes pediátricos con carcinoma papilar de tiroides de acuerdo a la variante histológica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante los últimos 50 años, la incidencia mundial de cáncer de tiroides ha ido en aumento. De 1990 a 2013, la tasa de incidencia mundial estandarizada por edad de cáncer de tiroides aumentó en un 20%, con un aumento relativo mayor en los países de bajos ingresos (33%) en comparación con los países de altos ingresos (19%).⁽¹¹⁾

Como el cáncer de tiroides en pediatría es una enfermedad relativamente rara, la mayoría de los conceptos de tratamiento y seguimiento para esta población de pacientes se derivan de experiencias en la población adulta. Si bien no son necesariamente falsas, estas adaptaciones a menudo se basan en derivaciones empíricas más que en una base sólida de evidencia, ya que hay poca o ninguna de estas últimas en la literatura.⁽¹⁾

Teniendo en cuenta la falta de estudios terapéuticos especialmente prospectivos en pacientes pediátricos con CPT, puede resultar difícil determinar que constituye exactamente el tratamiento adecuado.

La guía 2015 de la ATA describió que en población pediátrica no existe ningún ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado para el tratamiento de niños con cáncer de tiroides. Sin embargo en las guías publicadas en 2019 ya se sintetiza la evidencia encontrada hasta este momento en población pediátrica con cáncer de tiroides.

Desafortunadamente, en México no contamos con estadísticas claras que muestren la incidencia y prevalencia del cáncer papilar de tiroides en población pediátrica y tampoco estudios que evalúen la respuesta al tratamiento, persistencia y recurrencia de la enfermedad, tomando en cuenta que el cáncer papilar de tiroides es el tipo histológico más común en edad pediátrica y dada la alta tasa de metástasis, decidimos estudiar esto en pacientes del Hospital Infantil de México, en donde contamos con una población pediátrica considerablemente notable de pacientes con cáncer de tiroides.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la respuesta al tratamiento, persistencia y recurrencia de la enfermedad en pacientes pediátricos con cáncer papilar de tiroides de acuerdo a la variante histológica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

Los motivos que nos llevaron a investigar la respuesta al tratamiento, persistencia y recurrencia del cáncer papilar de tiroides de acuerdo a la variante histológica en pacientes pediátricos es debido a que el conocimiento acerca de tratamiento y seguimiento de estos pacientes, pacientes en comparación con los adultos, es muy bajo. Así mismo, no existen estudios que hayan evaluado en población pediátrica estos aspectos, así como su correlación con la variedad histológica.

El tratamiento y seguimiento de los pacientes con cáncer papilar de tiroides de nuestra institución ha sido llevado por un periodo de tiempo prolongado. Debemos tomar en cuenta que el pronóstico a largo plazo de los pacientes pediátricos con carcinoma papilar de tiroides es muy bueno, por lo que debemos conocer el comportamiento clínico, estadificación, tratamiento y seguimiento adecuado en estos pacientes.

Mediante el análisis detallado de los resultados de nuestro estudio, así como la indagación de cómo continuar el seguimiento en estos pacientes, se aclararán algunas interrogantes que se nos presentan para el tratamiento adecuado respecto a los lineamientos ya establecidos para pacientes con carcinoma papilar de tiroides, sobre todo en pacientes pediátricos.

Así mismo, los resultados de nuestro estudio nos permitirán evaluar el seguimiento y tratamiento realizado en los pacientes pediátricos con carcinoma papilar de tiroides, con el objetivo de mejorar su pronóstico.

OBJETIVOS

Objetivo general: Describir la respuesta al tratamiento, persistencia y recurrencia de la enfermedad en pacientes pediátricos con cáncer papilar de tiroides de acuerdo a la variante histológica, en periodo de 2010-2020 del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Objetivos específicos:

1. Evaluar la respuesta a tratamiento en pacientes pediátricos diagnosticados con cáncer papilar de tiroides en Hospital Infantil de México de acuerdo a los conceptos de persistencia y recurrencia de la enfermedad.
2. Identificar la frecuencia de recurrencia y persistencia en pacientes con cáncer papilar de tiroides en Hospital Infantil de México.

MÉTODO

Diseño: Es un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Se incluyeron 25 niños de 6-17 años de edad, con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides, desde enero 2010 a diciembre 2020.

Ámbito de estudio: El estudio se realizó en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Los datos fueron recabados mediante la revisión de 60 expedientes clínicos, recolectando a los expedientes que contaran con el diagnóstico **CIE-10**: Tumores malignos de la glándula **tiroides** y de otras glándulas endocrinas (C73 a C75).

Criterios de selección:

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Diagnóstico de cáncer papilar de tiroides.
3. Que el expediente contara con historia clínica completa, reporte de patología, seguimiento bioquímico con hormona estimulante de tiroides (TSH), tiroglobulina y alguno de los siguientes estudios de imagen: gammagrama, USG.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con expediente incompleto por alguno de los requerimientos en criterios de selección.

PROCEDIMIENTO:

El estudio se basó en la revisión de 60 expedientes, realizándose una base de datos de enero a mayo de 2021, de acuerdo al diagnóstico de cáncer papilar de tiroides. Se recabó de cada paciente la siguiente información: género, fecha de diagnóstico, edad al diagnóstico y actual, antecedentes heredofamiliares, antecedentes personales patológicos, síntomas al diagnóstico, tiempo de evolución de los síntomas al diagnóstico, seguimiento bioquímico, estudios de imagen, reportes de histopatología, cirugía realizada, tipo de drenaje linfático al momento de la cirugía, evaluación TNM, riesgo de acuerdo a la clasificación de la American Thyroid Association (ATA). Con los datos recabados se realizó una base

de datos en Excel y posteriormente se realizó análisis estadístico con software SPSS V.20.1.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevó a cabo análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión. Los datos fueron cuantitativos y cualitativos. Se realizó para el análisis una prueba exacta de Fisher y U de Mann Whitney para la comparación de características clínicas.

Se incluyeron 25 pacientes menores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de CPT en el período de enero 2010 a diciembre 2020, con seguimiento bioquímico con TSH, tiroglobulina, gammagrama, ultrasonido tiroideo. Se dividió a los pacientes de acuerdo a la variante histológica (clásico n=18, folicular n= 7), para comparar las características clínicas, bioquímicas y la frecuencia de persistencia y recurrencia. Se realizó U de Mann Whitney o Kruskal-Wallis y χ^2 o prueba exacta de Fisher.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicador
Edad	Tiempo desde nacimiento del sujeto hasta la fecha del estudio	Se obtuvo de los datos proporcionados en el expediente	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Características biológicas que definen como mujer u hombre	Se obtendrá de los datos proporcionados en el expediente	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Fecha de diagnóstico	Día, mes y año al momento del diagnóstico.	Se obtendrá de los datos proporcionados en el expediente,	Cualitativa ordinal	Día, mes y año.

		con reporte de histopatología		
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta el reporte histopatológico definitivo	Se obtendrá de los datos proporcionados en el expediente	Cualitativa continua	Meses o años
Antecedentes heredofamiliares	Las características principales de los antecedentes familiares que pueden aumentar el riesgo de padecer ciertas enfermedades.	Se obtendrá de los datos proporcionados en el expediente	Cualitativa nominal	Cáncer Tiroiditis de Hashimoto Enfermedad de Graves
Síntomas iniciales	Signos o síntomas percibidos por paciente previos al diagnóstico	Se obtendrá de los datos proporcionados en el expediente	Cualitativa nominal	Aumento de volumen, disfagia, distiroidismo, odinofagia, disfonía
Perfil tiroideo	Estudio bioquímico que evalúa mediante parámetros diversos, la función de la glándula tiroides.	Se obtendrá de los datos proporcionados en el expediente	Cuantitativa ordinal	TSH (mUI/ml) T4libre (ng/dl) T4 (mcg/dL)
Positividad de Anticuerpos Anti Tiroglobulina y antiperoxidasa	Estudio bioquímico que mide el nivel de anticuerpos contra la tiroglobulina y tiroperoxidasa tiroideas.	Se obtendrá de los datos proporcionados en el expediente	Cuantitativa ordinal	Sí No
Presencia de nódulos en USG tiroideo	Estudio de imagen que evalúa nódulos y alteraciones morfológicas de la glándula tiroides.	Se obtendrá de los datos proporcionados en el expediente	Cualitativa nominal	Sí No
Sistema Bethesda	Sistema de clasificación internacional en la categorización citológica del	Se obtendrá de los datos proporcionados en el expediente	Cualitativa nominal	I, II, IIIa, IIIb, IV, V y VI

	nódulo tiroideo			
Variedad histopatológica	Subtipos de carcinoma papilar de tiroides de acuerdo a histopatología	Se obtendrá de los datos proporcionados en el expediente	Cualitativa nominal	Clásico Folicular Sólido Esclerosante difuso
Clasificación TNM	Sistema que describe el tamaño y extensión del cáncer posterior a tiroidectomía.	Se obtendrá de los datos proporcionados en el expediente	Cualitativa nominal	TX,1,2,3,4 NX,0,1. MX,0,1.

RESULTADOS

Características clínicas, bioquímicas y ultrasonográficas de niños, niñas y adolescentes con carcinoma papilar de tiroides de acuerdo con variante histológica.

	Total (n= 25)	Clásico (n=18)	Folicular riesgo (n=7)	P
Edad al diagnóstico (años)	12.2 ± 3.1	13.1 ± 2.4	9.8 ± 3.7	0.01^a
Edad <10 años	28%	22.2%	42.9%	0.35
Femenino	76%	77.8%	71.4%	1.0
Masculino	24%	22.2%	28.6%	1.0
Tanner mamario/testicular				0.11
Tanner II	4.2%	5.6%	0	
Tanner III	25%	33.3%	0	
Tanner IV	33.3%	38.9%	16.7%	
Tanner V	8.3%	5.6%	16.7%	
Tiempo evolución meses	5 (0, 36)	4.5 (0, 24)	6 (3, 36)	0.37 ^b
Disfagia	8.0%	11.1%	0	1.0
Distiroidismo	4%	0	14.3%	0.44
Aumento de volumen en cuello	92%	88.9%	100%	1.0
TSH (μUI/mL)	2.65 ± 1.5	2.7 ± 1.6	2.38 ± 1.27	0.38 ^a
T4L (ng/dL)	1.17(0.9,13.5)	1.18 (0.9, 13.5)	1.12 (1.0, 1.3)	0.35 ^b
Anti Tiroperoxidasa positivo	44%	55%	14.3%	0.03
Anti Tiroglobulina positivo	32%	33%	28%	1.0
USG (nódulo)				
Tamaño (cm)	2.67± 1.22	2.67 ± 1.33	2.66 ± 1.03	0.09 ^a
Calcificaciones	59%	66%	43%	0.37
Hipoecoico	81%	86.7%	71.4%	0.56
Vascularidad aumentada	86%	86.7%	85.7%	1.0
Bordes mal definidos	35%	43%	16.7%	0.35
Adenopatía	68%	73.3%	57.1%	0.63

X² y prueba exacta de Fisher

^a t de Student para muestras independientes

^b U de Man Whitney para muestras independientes

La edad del diagnóstico, varió de los 6 a los 16 años, con un promedio de 12.5 años. En cuanto a los antecedentes personales patológicos, el más frecuente fue tiroiditis de Hashimoto, reportándose en un 25% de la población estudiada. El tiempo de evolución desde los primeros síntomas hasta el diagnóstico, se promedió en 4.5 meses, siendo el más frecuente por mucho, el aumento de volumen en cuello, reportándose en un 95% de los pacientes.

Antecedentes heredofamiliares y antecedentes personales patológicos de niños, niñas y adolescentes con carcinoma papilar de tiroides

	Total (n=25)	Clásica (n=18)	Folicular riesgo (n=7)	p
Antecedentes personales patológicos				
Tiroiditis de Hashimoto	28%	33.3%	14.3%	0.62
Antecedentes heredofamiliares				
Enfermedad tiroidea autoinmune	36%	38.9%	28.6	NS
Cáncer de tiroides	12%	16.7	0	0.53
Otros tipos de cáncer	8%	5.6%	14.3%	0.49

χ^2 y prueba exacta de Fisher

Características del tratamiento y comorbilidades en niños, niñas y adolescentes con carcinoma papilar de tiroides de acuerdo con variedad histológica

	Total (n=25)	Clásico (n=18)	Folicular (n=7)	p
Cirugía realizada				
Hemitiroidectomía	12%	11.1%	14.3%	
Tiroidectomía total (TT)	48%	50%	42.9%	0.89
TT con disección profiláctica de compartimiento central	8%	5.6%	14.3%	
TT con disección profiláctica de compartimientos laterales	32%	33.3%	28.6%	
Do. acumulada de I-131 (mCu)	150 (100, 600)	175 (100, 600)	100 (100, 160)	0.02
Do. Levotiroxina (mcg)	188 (100, 275)	200 (100, 275)	150 (100, 250)	0.42
Do. Liotironina (20mcg)	76%	83.3%	57.1%	0.29
Comorbilidades				
Hipoparatiroidismo permanente	28.6%	33.3%	25%	1.0

Características y respuesta a tratamiento de niños, niñas y adolescentes con carcinoma papilar de tiroides de acuerdo con variedad histológica

	Total (n=25)	Clásico (n=18)	Folicular (n=7)	p
Persistencia de la enfermedad				
1º año	20%	22.2%	14.3%	NS
2º año	18.8%	30%	0	0.25
3º año	7.1%	12.5%	0	NS
4º año	0	0	0	NS
5º año	0	0	0	NS
Recurrencia de la enfermedad				
1º año	16%	16.7%	14.3%	NS
2º año	0	0	0	NS
3º año	28.6%	25%	33.3%	NS
4º año	0	0	0	NS
5º año	16.7%	0	33.3%	NS

χ^2 y prueba exacta de Fisher

Supervivencia libre de enfermedad en niños, niñas y adolescentes con carcinoma papilar de tiroides de acuerdo con variante histológica.

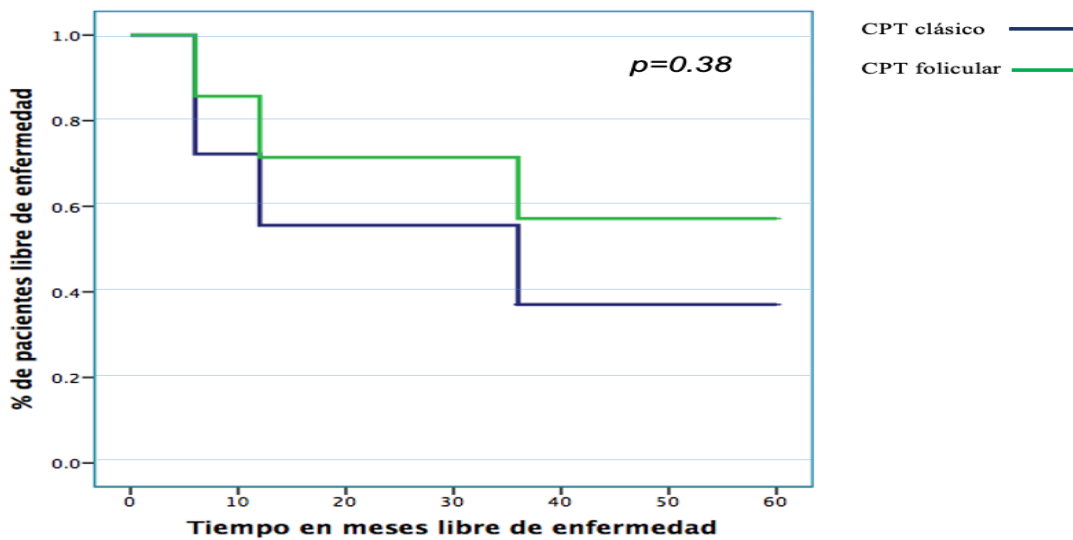
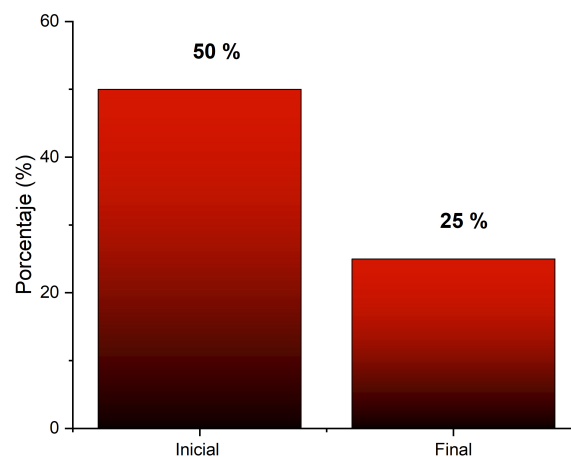


Fig. 2 Kaplan Meier, estimador de supervivencia libre de enfermedad (recurrencia o persistencia), basado en variante histológica del carcinoma papilar de tiroides.

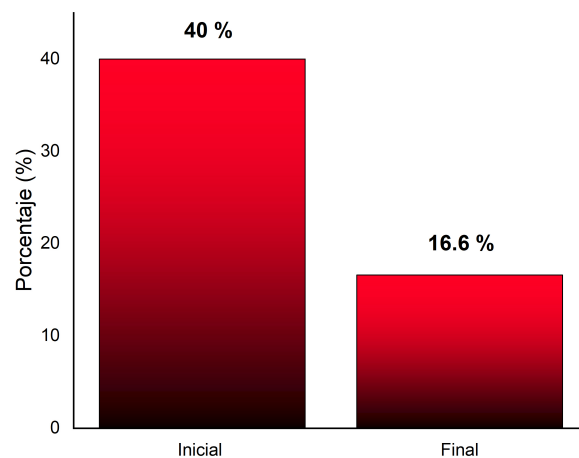
Se observa en cuanto a las características bioquímicas, la TSH, T4 libre al momento del diagnóstico, siendo la mayoría, en cuanto a la categoría de riesgo TNM, la mayoría de alto riesgo, reportándose un 50%. En cuanto a la variante histológica, del carcinoma papilar de tiroides, un 66.7% fueron clasificados como clásica, y un 33.3% folicular. Se realizó en un 87.5% de los pacientes tiroidectomía total en cuanto a tratamiento quirúrgico.

FRECUENCIA DE PERSISTENCIA DE LA ENFERMEDAD A 5 AÑOS DE EVOLUCIÓN



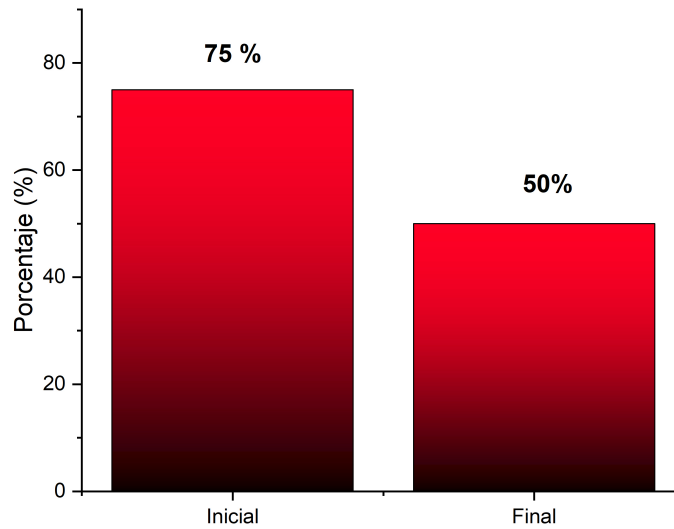
Gráfica 1. Frecuencia de persistencia inicial y final del total de sujetos.

En la gráfica 1 se observa la frecuencia de persistencia de la enfermedad inicial y final, evaluado en el total de sujetos, durante 5 años de seguimiento, ($p=0.107$).



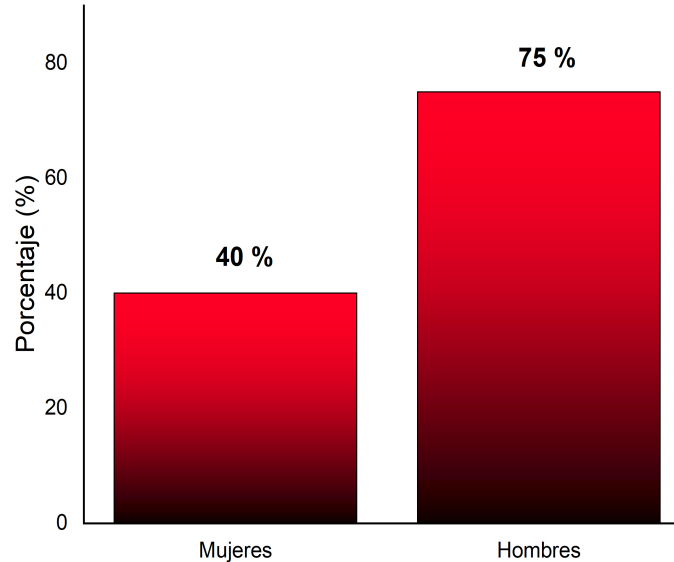
Gráfica 2. Frecuencia de persistencia inicial y final en mujeres.

Observamos en la gráfica 2 la frecuencia de persistencia de enfermedad en mujeres al inicio del diagnóstico y al final de seguimiento 5 años en promedio, se obtuvo una $p=0.107$.



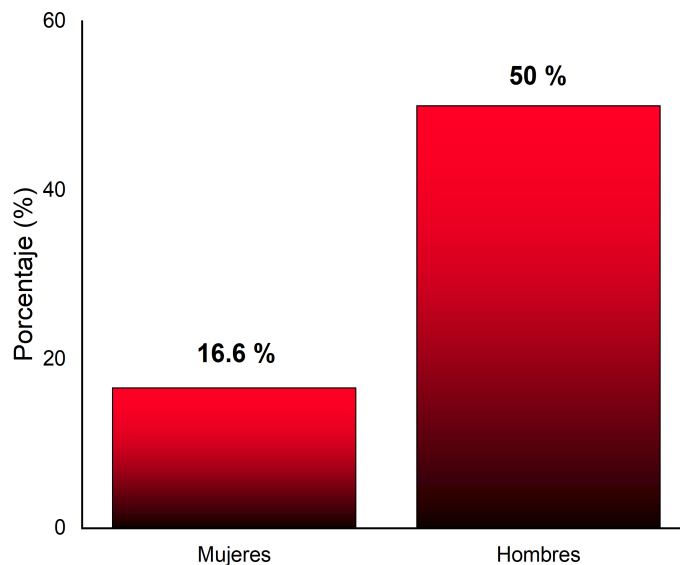
Gráfica 3. Frecuencia de persistencia inicial y final en hombres.

En la gráfica 3 podemos observar la persistencia de la enfermedad en hombres, a 5 años de seguimiento.



Gráfica 4. Persistencia inicial mujeres y hombres.

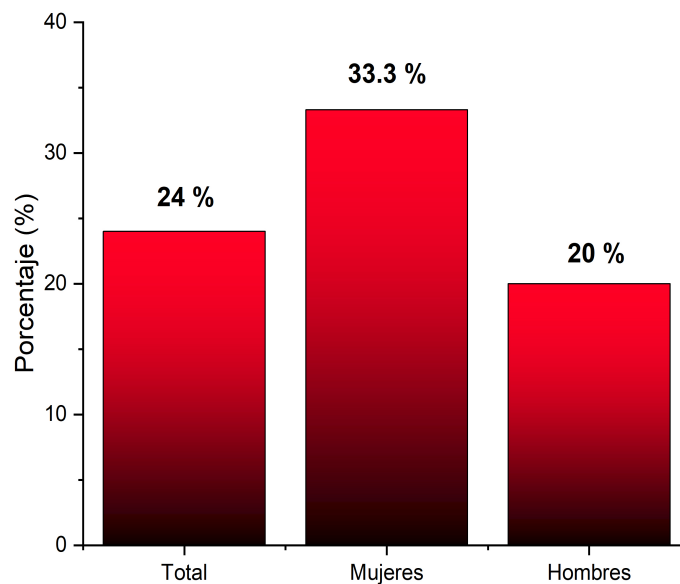
Gráfica 4. Observamos la persistencia de la enfermedad al inicio, de hombres y mujeres, ($p=0.285$).



Gráfica 5. Persistencia final hombres y mujeres

Se observa en la gráfica 5 la comparación de persistencia de la enfermedad, comparados por género, ($p=0.464$).

FRECUENCIA DE LA RECURRENCIA A 5 AÑOS DE EVOLUCIÓN



Gráfica 6. Frecuencia de recurrencia de la enfermedad.

Observamos en la gráfica 6 la comparación del porcentaje de recurrencia de la enfermedad, durante 5 años de seguimiento, ($p=0.701$).

DISCUSIÓN

La identificación de los pacientes con cáncer papilar de tiroides y su seguimiento y tratamiento tempranos y adecuados es de suma importancia para el pronóstico final de esta enfermedad. El cáncer papilar de tiroides, pese a que se trata de una enfermedad rara en la edad pediátrica, tiene un excelente pronóstico si se detecta y trata a tiempo. Recordando que diversos estudios, aunque en adultos, reportan persistencia y recurrencia de la enfermedad de acuerdo a la tiroglobulina y estudios de imagen, tales como los avalados por la American Thyroid Association, en el cual se describe que el carcinoma de tiroides tiende a ser más agresivo en la población pediátrica que en la adulta, ya que se ha descrito que hasta el 25% tienen metástasis pulmonares al momento del diagnóstico. ^(13,14) En nuestro estudio se reporta un 50% de persistencia de la enfermedad en general, hombres y mujeres, por lo cual, a pesar de ser una muestra pequeña, en niños no se reportan estudios oficiales de persistencia y recurrencia por lo cual nuestro estudio es importante para la estadística nacional e incluso a nivel mundial.

El pronóstico del carcinoma papilar de tiroides es generalmente bueno para la población pediátrica, como ya lo mencionamos anteriormente. En nuestro estudio, esto se refrendó, ya que de acuerdo a la clasificación utilizada, TNM, la mayoría de nuestros pacientes fueron clasificados como de alto riesgo. Observamos en nuestro estudio, a pesar de que no en todas las comparaciones tuvimos un resultado estadísticamente significativo, que tenemos una tendencia de mayor persistencia, tanto inicial como final en pacientes hombres.

En cuanto a la recurrencia, en nuestra descripción, se reporta un 24% de recurrencia total, siendo esta mayor en mujeres.

Nuestro estudio es el primero en su ámbito, realizado en población pediátrica mexicana, por lo que consideramos que es sumamente relevante para la estadística nacional y mundial de carcinoma papilar de tiroides.

De los 25 pacientes sujetos, el 76% eran del sexo femenino. La edad al diagnóstico fue significativamente menor (9.8 ± 3.7 años) en pacientes con variante folicular ($p=0.01$). La frecuencia de Ac's antiTPO ($p=0.03$), la dosis acumulada de Iodo¹³¹ ($p=0.02$) fue mayor en los pacientes con variante clásica comparados con los pacientes con variante folicular. No se observaron diferencias

en la persistencia de la enfermedad ni en la recurrencia de la misma a los 5 años del diagnóstico. No se encontraron diferencias en el porcentaje de pacientes libres de la enfermedad, de acuerdo a la variante histológica ($p=0.38$).

CONCLUSIÓN

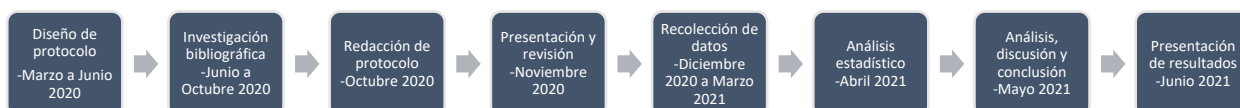
Este es el primer estudio que evalúa la persistencia y recurrencia de carcinoma papilar de tiroides en población pediátrica mexicana.

En nuestro estudio encontramos que los pacientes pediátricos al diagnóstico, cuentan la mayoría con categoría de alto riesgo.

Aunque el carcinoma papilar de tiroides es una patología rara en la infancia, representa la neoplasia endocrinológica más común, por lo que su adecuado tratamiento y seguimiento nos arroja un mejor pronóstico final, como lo observamos en el estudio. La persistencia y recurrencia de la enfermedad en pacientes pediátricos es común, siendo la persistencia mayor en hombres tanto inicial como posterior al tratamiento y la recurrencia mayor en mujeres.

En nuestro estudio no encontramos diferencias en la persistencia o recurrencia de la enfermedad de acuerdo a la variante histológica (variante clásica vs folicular).

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Verburg, F. A., Van Santen, H. M., & Luster, M. (2016). Pediatric papillary thyroid cancer: current management challenges. *OncoTargets and therapy*, *10*, 165–175. <https://doi.org/10.2147/OTT.S100512>
2. Perros, P., Boelaert, K., Colley, S., Evans, C., Evans, R. M., Gerrard Ba, G., Gilbert, J., Harrison, B., Johnson, S. J., Giles, T. E., Moss, L., Lewington, V., Newbold, K., Taylor, J., Thakker, R. V., Watkinson, J., Williams, G. R., & British Thyroid Association (2014). Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical endocrinology*, *81* Suppl 1, 1–122. <https://doi.org/10.1111/cen.12515>
3. Tsushima, Y., Miyauchi, A., Ito, Y., Kudo, T., Masuoka, H., Yabuta, T., Fukushima, M., Kihara, M., Higashiyama, T., Takamura, Y., Kobayashi, K., Miya, A., Kikumori, T., Imai, T., & Kiuchi, T. (2013). Prognostic significance of changes in serum thyroglobulin antibody levels of pre- and post-total thyroidectomy in thyroglobulin antibody-positive papillary thyroid carcinoma patients. *Endocrine journal*, *60*(7), 871–876. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej12-0410>
4. Yamada, O., Miyauchi, A., Ito, Y., Nakayama, A., Yabuta, T., Masuoka, H., Fukushima, M., Higashiyama, T., Kihara, M., Kobayashi, K., & Miya, A. (2014). Changes in serum thyroglobulin antibody levels as a dynamic prognostic factor for early-phase recurrence of thyroglobulin antibody-positive papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. *Endocrine journal*, *61*(10), 961–965. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej14-0275>
5. Kuo, S. F., Chao, T. C., Chang, H. Y., Hsueh, C., Lin, C. L., Chiang, K. C., Chuang, W. Y., Chen, Y. C., & Lin, J. D. (2017). Prognosis of papillary thyroid cancers with positive serum thyroglobulin antibody after total thyroidectomy. *Asian journal of surgery*, *40*(3), 186–192. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2015.08.002>
6. Ernaga-Lorea, A., Hernández-Morhain, M. C., Anda-Apiñániz, E., Pineda-Arribas, J. J., Migueliz-Bermejo, I., Eguílaz-Esparza, N., & Irigaray-Echarri, A. (2018). Prognostic value of change in anti-thyroglobulin antibodies after thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, *20*(6), 740–744. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1782-3>
7. Bueno, F., Falcone, M., Peñaloza, M. A., Abelleira, E., & Pitoia, F. (2020). Dynamics of serum antithyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid cancer. *Endocrine*, *67*(2), 387–396. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02112-7>
8. Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, *et al.* (2002) Clinical significance of elevated level of serum anti-thyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol (Oxf)* *57*: 215-221.
9. Domínguez, J. M., Martínez, M. T., Massardo, J. M., Muñoz, S., Droppelmann, N., González, H. E., & Mosso, L. (2018). Riesgo de recurrencia en cáncer diferenciado de tiroides: escala MINSAL [Risk of

- recurrence in differentiated thyroid cancer]. *Revista medica de Chile*, 146(3), 282–289. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000300282>
10. Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G., Sherman, S. I., Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M., & Wartofsky, L. (2016). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 26(1), 1–133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
 11. Kim, J., Gosnell, J. E., & Roman, S. A. (2020). Geographic influences in the global rise of thyroid cancer. *Nature reviews. Endocrinology*, 16(1), 17–29. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0263-x>
 12. Management Guidelines for Children With Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. (2018). *Pediatrics*, 142(6), e20183063. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3063>
 13. Gary L. Francis, Steven G. Waguespack, et.al. (2015). Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. American Thyroid Association, 25, 716-746.
 14. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Shrieve DC, Tward JD 2008 The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 93:504–515.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- 1.- No fueron recabados los reportes oficiales de histopatología de algunos pacientes, ya que se encontraban en los primeros volúmenes de expediente y estos se encuentran fuera del alcance.
- 2.- En algunos pacientes no fueron reportados los subtipos histológicos de cáncer papilar de tiroides, por lo que no contamos con el diagnóstico oficial.
- 3.- La muestra de pacientes es pequeña, especialmente de los hombres reportados.

ANEXOS

Hoja de recolección de datos.

Fecha: _____

Hospital Infantil de México Federico Gómez
Hoja de recolección de datos

Nombre: _____ Sexo(M/F): _____

Fecha de nacimiento (dd/mm/aa): _____ Fecha de diagnóstico (dd/mm/aa): _____

Edad al diagnóstico (año/meses): _____ Edad actual (año/meses): _____

A.H.F 1er grado: (SI/NO)

Síntomas al diagnóstico (SI/NO)

Cáncer de tiroides: _____

Disfonía: _____

Cáncer (otros): _____

Disfagia: _____

Tipo cáncer: _____

Distiroidismo: _____

A.P.P. (SI/NO)

Aumento de volumen en el cuello: _____

Enfermedad Graves: _____

Tiempo de los síntomas al

diagnóstico(meses):

Tiroiditis Hashimoto: _____

Sospecha diagnóstica (perfil tiroideo al diagnóstico)

TSH (mUI/ml): _____ T4(mcg/dL): _____ T3(ng/dL): _____ T4L(ng/dL): _____

Anti TPO: _____ Anti TG: _____

USG nódulo tiroideo (SI/NO)

Calcificaciones: _____ Vascularidad Central: _____ Vascularidad periférica aumentada: _____

Bordes irregulares: _____ Hipoecogenicidad: _____

Ganglio pble. maligno >1 cm: _____ Redondo: _____

Vascularidad periférica del ganglio: _____ calcificaciones del ganglio: _____

Tamaño del Nódulo(mm): _____ Localización (anatómica): _____

Diagnóstico patológico de la BAAF:

No Diagnóstica/insatisfactoria: _____

Benigna: _____

Atipia: _____

lesión folicular indeterminada: _____

neoplasia folicular/Hürthle: _____

Sospecha malignidad: _____

Maligna: _____

Tratamiento

Cirugía realizada(hemitiroidectomía/total/ casi total): _____ Fecha

(dd/mm/aa): _____

Drenaje linfático(SI/NO): _____ Región anatómica del

drenaje: _____

Reporte Patología post-quirúrgico

Variedad histológica del CPT: _____ lóbulo

derecho/izquierdo: _____

tamaño tumor _____ unilateral/bilateral _____

SI/NO Invasión a la cápsula: _____ Invasión vascular/tejido

extratiroideo: _____

Metástasis a ganglios: _____ invasión extracapsular _____

Metástasis extraganglionar _____ metastasis ganglios región IV _____

Clasificación TNM

Tumor Primario (T)

TX		Tamaño no valorado, limitado a tiroides
T1	T1a	≤ 1 cm, limitado a tiroides
	T1b	> 1 cm pero ≤ 2 cm, limitado a tiroides
T2		> 2 cm pero ≤ 4cm, limitado a tiroides
T3		>4 cm, limitado a tiroides, o cualquier tumor con extensión mínima extratiroidea.
T4	T4a	El tumor se extiende mas allá de la cápsula tiroidea para invadir tejido subcutáneo, tejidos blandos, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente.
	T4b	El tumor invade la fascia prevertebral o envuelve la carótida o vasos sanguíneos

Ganglios linfáticos (N)

NX		Ganglios linfáticos regionales no valorados
N0		Sin metástasis linfática regional
N1	N1a	Metástasis en región anatómica VI en cuello (pretraqueal, paratraqueal y prelaríngeo, ganglios linfáticos de Delphian)
	N1b	Metástasis uni-, bi- o contralateral en ganglios cervicales (región anatómica I, II, III, IV o V) o ganglios linfáticos retrofaríngeos o mediastinales superiores (región anatómica VII)

Metástasis a distancia (M)

MX		Metástasis a distancia no valorada
M0		Sin metástasis a distancia
M1		Metástasis a distancia

Clasificación TNM

Fecha:		
T	N	M

Clasificación de riesgo por ATA 2015

Bajo riesgo ATA pediátrica: N0, NX ó pacientes con N1a metastásico incidental, donde "incidental" se define como la presencia de metástasis microscópica en un pequeño número de células de ganglios linfáticos centrales en cuello.

Intermedio riesgo ATA pediátrica: N1a extenso o N1b mínimo.

Alto riesgo ATA pediátrica: N1b extenso o enfermedad invasiva local T4, con o sin metástasis a distancia.

Clasificación por riesgo (SI/NO)

T4 _____

N1B _____

Intermedio/bajo riesgo: _____

ALTO RIESGO: _____