



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA “DR. SILVESTRE FRENK FREUND”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

TÍTULO

**CURSO CLÍNICO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CÁNCER
DIFERENCIADO DE TIROIDES DE ACUERDO CON EL INFILTRADO
LINFOCITARIO HISTOPATOLÓGICO**

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

PRESENTA

Dr. Joaquín Andrés Bernal Manjarrez
Residente de Endocrinología pediátrica
Matricula: 98076280
Teléfono celular: 6461947957
Correo electrónico: niuqaoj_26@hotmail.com

TUTORES DE TESIS

Dra. Aleida de Jesús Rivera Hernández
Especialista en Endocrinología
Departamento de endocrinología UMAE Pediatría CMN SXXI
Matricula: 11157054
Teléfono: 56276900 ext. 22292
Correo electrónico: riha0306@yahoo.com.mx

Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz
Especialista en Endocrinología Pediátrica
UNAM sede hospitalaria Hospital Infantil de México Federico Gómez
Teléfono: 555 419 45 13
Correo electrónico: zuritajn@hotmail.com

Dra. Alicia Georgina Siordia Reyes
Especialista en Anatomía Patológica Pediátrica
Departamento de Patología UMAE Pediatría CMN SXXI
Matricula: 10949119
Teléfono: 56276900 ext. 22350
Correo electrónico: alicia.siordia@imss.gob.mx

CIUDAD DE MÉXICO, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3603**.
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 042**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 032 2017121**

FECHA **Martes, 26 de abril de 2022**

Mtra. Aleida de Jesús Rivera Hernández

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CURSO CLÍNICO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES DE ACUERDO CON EL INFILTRADO LINFOCITARIO HISTOPATOLÓGICO** 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-2022-3603-013

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


Dra. Rocío Cárdenas Navarrete

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

RESUMEN	3
ANTECEDENTES	5
JUSTIFICACIÓN	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN	15
OBJETIVOS	
OBJETIVO GENERAL	16
OBJETIVO ESPECÍFICO	16
MATERIAL Y MÉTODO	
UNIVERSO	17
POBLACIÓN	17
CRITERIOS DE SELECCIÓN	17
TAMAÑO DE LA MUESTRA	18
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	18
METODOLOGÍA	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
ASPECTOS ÉTICOS Y NORMATIVOS	25
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIÓN	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
ANEXOS	
ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	43

RESUMEN

CURSO CLÍNICO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES DE ACUERDO CON EL INFILTRADO LINFOCITARIO HISTOPATOLÓGICO

INTRODUCCIÓN: El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es la neoplasia maligna endocrina más común en la población pediátrica (PP) y en los adultos. En la PP suele ser más agresivo al contar con una mayor incidencia de metástasis al momento de realizar el diagnóstico, aunque su tasa de mortalidad suele ser baja. Entre los factores pronósticos se encuentran la edad de inicio, el tamaño tumoral y el grado de metástasis. Actualmente se ha sugerido que el infiltrado linfocitario (Li) podría incrementar el tiempo libre de enfermedad y considerarse como un factor de buen pronóstico.

OBJETIVO: Identificar la asociación de la presencia o ausencia de infiltrado linfocitario con la recurrencia o persistencia de la enfermedad en pacientes pediátricos con CDT en pacientes atendidos en un hospital de tercer nivel.

MATERIAL Y MÉTODOS: Cohorte retrospectiva de pacientes pediátricos con CDT. Se incluyeron pacientes menores 18 años, ambos sexos atendidos en periodo 2000-2021 en el hospital de pediatría del CMNSXXI con diagnóstico CDT. Del expediente clínico se obtuvieron datos antropométricos, clínicos, bioquímicos, de gabinete, y evolución (persistencia o recurrencia). Se realizó la reevaluación de laminillas de los casos seleccionados para identificar la presencia o ausencia de infiltrado linfocitario parte de patología de la unidad de forma semicuantitativa. Análisis estadístico: se dividieron a los pacientes en dos grupos con presencia y con ausencia de infiltrado linfocitario; el análisis estadístico descriptivo se realizó a través del paquete de Software STATA 14 y Microsoft Excel 2016, para las variables cualitativas se usaron porcentajes y frecuencias, las variables cuantitativas se calcularán mediante medidas de tendencia central de acuerdo con el tipo de distribución, si eran paramétrica (promedios y DE) o no paramétricas (mediana y rangos intercuartilares). Para comparar variables entre grupos se utilizó Chi2 y U de Mann-Whitney para cualitativas y cuantitativas respectivamente.

RESULTADOS: Se incluyeron 67 pacientes, 52 mujeres y 15 hombres. Mediana de edad 13 años y de seguimiento de 36 meses. Dos grupos: Sin Li 31 (46.26%) vs Con Li 35 (53.73%). Estado nutricional adecuado en ambos grupos. En ambos grupos, el número de cirugías fue similar. El tamaño tumoral fue menor en pacientes Con Li vs Sin Li (20 vs 30 mm, **$p=0.006.0$**). Se observó diferencia estadística con presentar menor persistencia y recurrencia de CDT en el grupo con Li vs el grupo sin Li (23% vs 59%, **$p=0.001$**). No hubo diferencia significativa entre la invasión vascular, ruptura capsular, extensión extratiroidea, borde quirúrgico positivo, variante histopatológica de riesgo, estadio TNM y riesgo ATA 2015y tamaño tumoral.

CONCLUSIONES: Los pacientes con CDT y presencia Li tuvieron un menor tamaño tumoral, así como mayor tiempo libre de enfermedad. La presencia de infiltrado linfocitario en pacientes con CDT se puede considerar un factor protector para menor persistencia de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Cáncer diferenciado de tiroides, población pediátrica, infiltrado linfocitario, recurrencia, pronóstico.

ANTECEDENTES

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las causas más común de muerte a nivel mundial, el cual se ha identificado en casi 10 millones de personas durante el año 2020¹. En México de acuerdo con las cifras del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en la población pediátrica esta representa la segunda causa de muerte y la primera en niños de 5 a 14 años. La incidencia de cáncer infantil en el Instituto Mexicano del Seguro social (IMSS) es de 4.2 personas por cada 100,000 derechohabientes entre los 0 a 19 años².

El cáncer de tiroides en la población pediátrica es la neoplasia endocrina maligna más frecuente y representa más del 6% de todos los cánceres en esta edad³. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2020 la incidencia del cáncer de tiroides aumento a 586,202 casos por cada 100,000 habitantes situándolo en el 8vo lugar en frecuencia¹.

Actualmente se ha reportado un incremento en la prevalencia relacionada con el rango de edad en pacientes púberes predominando de 15 a 19 años. En relación con género, la mayor prevalencia se observa en mujeres púberes con una proporción de 6:1⁴.

Se ha planteado que el incremento de la incidencia podría ser el resultado de una mejor detección oportuna asociada al uso estudios radiológicos e histopatológicos que confieren mayor sensibilidad, así como a una mejor disponibilidad de estos estudios a la población⁵.

FACTORES DE RIESGO

El cáncer de tiroides es una patología multifactorial, entre sus factores de riesgo más documentados suelen encontrarse: la edad (mayor predominio en población puberal), sexo (mayor frecuencia en mujeres), la herencia, una dieta baja en yodo, presencia de nódulo tiroideo, así como la exposición a radiación de cabeza y cuello la cual produce daño directo al ADN demostrando que condicionan mutagénesis, carcinogénesis, translocación y reordenamiento genético. Este último ha sido considerado como uno de los principales factores de riesgo asociados a la aparición del cáncer papilar de tiroides (CPT), especialmente en niños menores de 5 años donde existe mayor sensibilidad a la radiación⁶.

Otro factor asociado fuertemente ha sido la exposición a yodo radiactivo la cual se ha asociado con aparición del cáncer diferenciado de tiroides (CDT), demostrado en niños supervivientes al desastre de Chernóbil en Ucrania, donde aquellos expuestos a dosis altas durante su seguimiento desarrollaron CDT⁷.

ASPECTOS GENÉTICOS

El cáncer de tiroides se desarrolla cuando el crecimiento celular escapa a mecanismos normales que regulan la división celular con lo que se obtiene un crecimiento no regulado, este crecimiento conduce con el tiempo a una masa tumoral clínicamente evidente. Esta división no regulada puede resultar de mutaciones a nivel de oncogenes, genes supresores y reordenamientos. Finalmente será el resultado constante de múltiples alteraciones genéticas y epigenéticas en el ADN celular⁸. Existen numerosas mutaciones puntuales somáticas y reordenamientos cromosómicos, la mayoría suelen pertenecer a la vía de señalización MAPK (proteínas quinasas activadas por mitógenos), a PI3K/AKT (fosfatidilinositol-3-quinasa) y reordenamientos en el protooncogén RET/PTC⁹.

MAPK: las alteraciones en esta vía suelen ser causadas por mutaciones activadoras, la más descrita es la mutación de BRAF, que conduce a la producción de una proteína mutante llamada V600E. La mutación oncogénica BRAF V600E resulta en la activación constitutiva de la vía de señalización de MAPK. Dicha mutación se encuentra en aproximadamente en el 45% de los pacientes con CPT¹⁰.

Reordenamientos en RET/PCT: suelen deberse a mutaciones o reordenamientos en el gen RET, este es un protooncogén localizado en cromosoma 10q11.2 que codifica un receptor transmembrana de tirosin quinasa. Dichos reordenamientos producen proteínas quiméricas (RET/PCT) las cuales impulsan la transformación tumoral mediante el crecimiento y la diferenciación celular¹¹. Este tipo de mutación es la más frecuente en pacientes pediátricos en 50-80% predominando en expuestos a radiación de cabeza y cuello¹².

CLASIFICACIÓN

El cáncer de tiroides se clasifica en base a su estirpe histológica. Inicialmente en las décadas de 1950 el diagnóstico histopatológico de los tumores tiroideos se clasificó como carcinomas papilares, foliculares y mixtos según el patrón de crecimiento predominante. Lindsay en 1960 descubrió que los tipos papilares y foliculares compartían características nucleares semejantes documentando variantes histológicas propias del CPT. Fue hasta

1974 que la OMS publico la primera clasificación internacional de tumores tiroideos donde se categorizaron en benignos (adenoma) y malignos (carcinoma papilar, folicular, medular y anaplásico), constantemente esta clasificación se ha ido actualizando al incluir nuevas variantes histológicas. Actualmente la última clasificación fue publicada en el 2018 por la OMS donde se dividen a los tumores en benignos, de bajo potencial de malignidad (borderline) y malignos (carcinomas)¹³.

Los carcinomas se clasifican por su origen celular en dos grupos, los de células foliculares y parafoliculares. Los de origen parafolicular son representados por el carcinoma medular, en cambio los de origen folicular se subclasifican en cáncer diferenciado de tiroides, pobremente diferenciado (CPDT: insular y células largas) e indiferenciado (anaplásico). El CDT suele representar el 90-95% de los carcinomas tiroideos, desde la última publicación de la OMS en el 2018 este grupo está conformado por el CPT con incidencia del 80%, seguido del carcinoma folicular (CFT) con 10% y el resto por el carcinoma de células de Hürtle que antiguamente era considerado una variante histológica del CFT¹⁴.

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

- 1. Carcinoma papilar:** es el más frecuente de todos los carcinomas tiroideos, suele tener un crecimiento lento. Se caracteriza por tener lesiones solitarias o multifocales que pueden infiltrar el parénquima adyacente. Microscópicamente incluyen la presencia de papilas de una o dos capas que rodean un núcleo fibrovascular bien definido, núcleos vacíos hipocromáticos desprovistos de nucléolos (ojos de Anita la huerfanita), hendiduras nucleares, invaginaciones citoplasmáticas, y calcificaciones concéntricas (cuerpos de Psammomas). Dentro de sus variantes se encuentran: microcarcinoma, clásico, folicular, esclerosante difuso, células altas, células columnares, morular/cribiforme, células en tachuela, con estroma fibroso parecido a fascitis, sólido/trabecular, células oncocíticas, células fusiformes, células claras y parecido al tumor de Warthin¹⁵.
- 2. Carcinoma folicular:** es el segundo tumor en frecuencia, suele ser de crecimiento lento, multifocal, de tamaño variable. Se clasifica en tres subtipos: mínimamente invasivo (encapsulado o con ruptura capsular), angioinvasivo y ampliamente invasivo. Microscópicamente se caracteriza por presentar folículos pequeños con coloides generalmente encapsulados y vasculares¹⁵.

3. Carcinoma de células de Hürthle (oncocíticas u oxifílicas): desde el 2018 considerado como una variante propia del CDT, estos se caracterizan por presentar un abundante citoplasma granular eosinofílico, forma poligonal, núcleos hipercromáticos y abundantes mitocondrias. Se clasifican en mínimamente invasivo, angioinvasivo y ampliamente invasivo. Los mínimamente invasivos suelen ser indolentes, mientras que los carcinomas ampliamente invasivos son mucho más agresivos y muestran una invasión macroscópica que incluye casi siempre múltiples vasos¹⁵.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la mayoría de los casos suele iniciar como un nódulo tiroideo incidental. En la edad pediátrica representa un mayor riesgo de malignidad en comparación con la población adulta con el 22-26% vs 5-10% respectivamente. Ocasionalmente se presentan otros signos poco frecuentes como dolor localizado y obstrucción (disnea, disfagia o disfonía)¹⁶.

La presentación inicial en niños y adolescentes suele cursar con hallazgos clínicos más agresivos que los descritos en la población adulta al encontrarse una mayor incidencia de metástasis ganglionar (40-60%) y metástasis pulmonar (10-15%) al momento del diagnóstico a pesar de documentarse una tasa de mortalidad extremadamente baja¹⁷.

ESTADIFICACIÓN DEL CDT

Debido a las múltiples peculiaridades y diferencias que se han observado entre la población adulta y la pediátrica, en 2015 la American Thyroid Association (ATA) publicó guías para niños con nódulos tiroideos y CDT para brindar recomendaciones específicas para la evaluación y manejo de esta enfermedad. Actualmente el sistema de estadificación en niños con cáncer tiroideo más utilizado es el TNM 2018 de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) el cual proporciona información útil al describir la extensión de la enfermedad, especialmente el estado de los ganglios linfáticos. Con base a la estadificación de los ganglios linfáticos regionales y metástasis a distancia la ATA ha clasificado a la PP en tres grupos de riesgo: Riesgo bajo: enfermedad muy limitada a la tiroides con enfermedad N0 o NX o pacientes con metástasis incidental de N1a la cual se define como presencia de metástasis microscópica a un pequeño número de ganglios linfáticos centrales del cuello. Riesgo intermedio: enfermedad N1a extensa o N1b mínima con bajo riesgo de metástasis a distancia, pero mayor riesgo de resección incompleta de ganglios linfáticos y enfermedad cervical persistente. Riesgo alto: enfermedad regionalmente extensa (N1b extensa) o enfermedad localmente invasiva (tumores T4), con o sin metástasis a distancia¹⁸.

PRONÓSTICO

A pesar de la baja mortalidad el riesgo de recaída es alto y la enfermedad recurrente y/o persistente suele ser muy frecuente en población pediátrica. La recurrencia de metástasis locorregional y ganglionar suele ser alta y requerir de múltiples intervenciones quirúrgicas, con riesgo incrementado de complicaciones postquirúrgicas¹⁸. Entre los factores de mal pronóstico descritos en la literatura se encuentran:

- Edad: Los niños prepúberes tienen mayor riesgo de presentar recaídas, mayor agresividad y metástasis que los pacientes púberes¹⁹. Si bien estas diferentes razones no están completamente aclaradas; estudios recientes muestran que los pacientes prepúberes tienen una menor expresión del transportador de yodo (NIS), de pendrina, del receptor de TSH y DUOX en las células foliculares que en pacientes púberes y adultos. Esto condiciona que se necesiten tratamientos más prolongados de exposición a yodo radiactivo²⁰.
- Sexo: Los pacientes masculinos suelen exhibir un curso más agresivo, dentro de los primeros años, mostrando una mayor frecuencia de persistencia de enfermedad²¹.
- Metástasis: Su presencia principalmente a distancia disminuye la supervivencia en un 50%. La invasión a estructuras adyacentes o músculos pretiroideos, se asocia a mayor recaída local. La invasión del nervio laríngeo recurrente tiene una mayor tasa de recurrencia y un peor pronóstico²².
- Tamaño tumoral: Los tumores mayores de 2 cm son asociados a mayor recaída y son considerados de mal pronóstico por su agresividad y los tumores mayores a 4 cm se relacionan con peores pronósticos²³.
- Variedades histológicas: Algunas variantes del CPT que se relacionan con peor pronóstico se encuentran: esclerosante difusa, células altas, columnar, células en tachuela y sólido/trabecular. El carcinoma de células de Hürtle suele presentar mayor tendencia a recaídas y pobre respuesta al tratamiento con yodo radiactivo¹⁵. Las variantes de mejor pronóstico incluyen: microcarcinoma, encapsulado, folicular y parecido a Warthin²⁴.

INFILTRADO LINFOCITARIO (Li)

En piezas quirúrgicas de pacientes con CDT se han encontrado una cantidad significativa de células inmunes, descritas frecuentemente en informes de patología que sugiere una asociación entre el infiltrado inflamatorio y el CPT, esta coexistencia se ha sugerido desde 1955 y desde entonces, muchos estudios han informado resultados controversiales²⁵. Se han realizado estudios que sugieren que presencia de Li a nivel de la glándula tiroides podría considerarse como un factor protector. Se sabe que las células inmunes juegan un papel en la regresión del cáncer²⁶.

Se han asociado diferentes tipos de células inflamatorias en pacientes con cáncer de tiroides, principalmente macrófagos, mastocitos y neutrófilos, así como células asociadas a la respuesta inmune adaptativa (células T y B). Varios estudios han demostrado que los pacientes cuyos tumores no están infiltrados por linfocitos presentan una alta tasa de recidiva, sugiriendo que la presencia de linfocitos en el microambiente tumoral se asocia con una regulación positiva de la respuesta inmune²⁷.

Es probable que los linfocitos infiltrados de pacientes con CPT sean células T citotóxicas, con actividad NK o asociada. Estos linfocitos antitumorales pueden secretar citocinas, como IL-1, que inhiben y limitan el crecimiento del carcinoma de tiroides. La presencia de linfocitos en pacientes con cánceres de tiroides tanto en niños y adultos jóvenes han mostrado una menor recurrencia de la enfermedad^{28, 29}.

Se ha descubierto una nueva población de células linfocíticas llamadas células TDN (células T doble negativas CD3+CD4-CD8) en el microambiente de los CPT las cuales se consideran células T que eliminan tumores malignos, aunque los mecanismos no se han descubierto por completo, cuentan con un fuerte efecto antitumoral que reduce la proliferación y la producción de citocinas que suelen favorecer el crecimiento tumoral³⁰.

Existen pocos estudios acerca del comportamiento clínico en pacientes con Li de la glándula tiroides, la mayoría de las investigaciones se han realizado en población adulta.

Villagelin *et al.* (Brasil) determinaron si la presencia de Li puede usarse como marcador de buen pronóstico, analizando piezas histopatológicas de pacientes postoperados de CPT ($n=141$ piezas con CDT), se dividieron en tres grupos: Li intratumoral ($n=83$), Li peritumoral ($n=22$) y Li ausente ($n=36$). El modelo multivariado mostro que la presencia de Li fue un factor pronóstico favorable significativo para la recurrencia. Los pacientes con niveles de

anticuerpos anti-TPO >35 UI/ml se asociaron con menor recurrencias de la enfermedad y estos se encontraron mayormente en los grupos con Li (67% $p < 0.001$)³¹.

Jeong *et al.* (Corea 2012) investigaron las características clínicas de los pacientes con CPT+Li ($n=359$ adultos). Los pacientes con Li presentaron menor tamaño tumoral ($1,01 \pm 0.66$ cm vs a $1,10 \pm 0.81$ cm; $p=0.040$) y la tasa de supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con Li fue significativamente mayor que en los ausentes ($p=0.042$). La prevalencia de extensión extratiroidea fue mayor en los pacientes sin Li ($p=0.016$)³².

Dobrinja *et al.* (Italia) compararon dos grupos con un seguimiento 61 meses ($n=160$ adultos), se dividieron en dos grupos; el grupo A con CPT sin Li ($n=90$) y el grupo B con CPT+Li ($n=70$). Como resultados los pacientes del grupo A presentaron un mayor diámetro del nódulo al momento del diagnóstico (13,4 mm) vs el grupo B (15,4 mm), se encontraron variantes histopatológicas más agresivas en el grupo A (7,8%), además presentaron estadios TNM más avanzados que los pacientes del grupo B. La supervivencia media libre de enfermedad en el grupo B fue mayor que los del grupo A. En ambos grupos no existió diferencia entre la tasa de recurrencia y mortalidad ($p < 0.40$ vs < 0.49)³³.

Borowczyk *et al.* (Polonia) incluyeron 907 pacientes adultos con CDT, los cuales dividió en dos grupos: grupo A: CDT+Li ($n=331$) y grupo B: CDT sin Li ($n=576$). El grupo A presento menor estadificación de TNM (OR=1,69) y los del grupo B presentaron mayor invasión extracapsular (OR=1,66, IC 95% 1.17-2.34, $p=0.004$). La regresión logística multivariante confirmó el papel del Li en la estratificación del riesgo avanzado de estadificación tumoral (OR=4,29, IC 95% 2.51-7.35, $p < 0.0001$)³⁴.

Córdova *et al.* (México) realizaron un estudio retrospectivo de pacientes con CPT+Li, ($n=112$ adultos) en un hospital de tercer nivel del IMSS donde agrupo a los pacientes de acuerdo con la presencia de Li ($n=53$) y ausencia de Li ($n=55$). Como resultados la ausencia de actividad tumoral fue más frecuente en pacientes con Li ($p=0.01$). En cuanto a la escala dinámica de riesgo se encontró que los pacientes con Li presentaron una respuesta estructural incompleta (47.2% vs 61.8%), excelente (37% vs 21.8%), indeterminada (11.4% vs 21.8%) y bioquímica incompleta (3.7% en ambos grupos), concluyéndose que la presencia de Li en pacientes con CDT se asocia a un mejor pronóstico posterior al manejo inicial³⁵.

Aydogän *et al.* (Turquía) realizaron un seguimiento de 36 meses de 649 paciente con CDT, encontrándose asociación negativa para el tamaño del tumor, invasión vascular, ruptura capsular, extensión extratiroidea macroscópica y estadio tumoral avanzado en pacientes sin Li comparado con los que tuvieron infiltración linfocitaria. La recurrencia y/o persistencia de la enfermedad, así como el número de procedimientos quirúrgicos y ablaciones con yodo radiactivo fueron menores en pacientes con Li comparados con los que no tenían infiltrado (8.2% vs 18%). Al dividir pacientes con ($n=83$) y sin recurrencia/persistencia ($n=473$) de CDT, se encontró que los pacientes con recurrencia/persistencia tenían una menor proporción de sujetos con Li (18.1% vs 34.7% $p<0.01$)³⁶.

De los pocos estudios en pacientes pediátricos publicados se encuentra el de Gupta *et al.* (EE. UU) donde se evaluó el grado de respuesta inmune de niños y adolescentes (edad entre 6 a 21 años), con seguimiento de 5.5 años. Se examinaron 48 piezas quirúrgicas de los sujetos, donde mediante inmunohistoquímica se detectó la presencia de la expresión del antígeno común leucocitario (LCA) y se valoró la proliferación celular de linfocitos asociados a tumores mediante la aplicación del marcador Ki-67. Se identificó en 33 piezas la presencia de Li (65% CPT y 75% CFT). En estos pacientes la recurrencia de enfermedad se desarrolló en los que presentaron una expresión de Ki-67 ausente o baja (39%) en comparación no se encontró enfermedad recurrente en los que presentaron de moderada a gran cantidad de linfocitos asociados a tumores con expresión Ki-67 positiva. El tiempo libre de enfermedad mejoró en pacientes que contenían Li ($p=0.01$; IC95% 0-28.3), concluyéndose que la presencia de infiltrado linfocitario en pacientes pediátricos con CDT se asocia a un mejor tiempo libre de enfermedad³⁷.

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de tiroides es el octavo cáncer más común en la población pediátrica y es la neoplasia endocrina maligna más frecuente. De acuerdo con los últimos informes de la OMS la incidencia se ha incrementado en la última década siendo los más afectados los niños en un estado puberal principalmente en mujeres.

El CDT es el subtipo más frecuente de cáncer de tiroides, en la mayoría de los pacientes el tratamiento estándar es la tiroidectomía total más vaciamiento ganglionar del compartimiento central seguida de la aplicación de yodo radiactivo, de acuerdo con la literatura se documenta que la tasa de mortalidad para esta entidad es baja. Sin embargo, su presentación inicial tanto en niños como en adolescente suele ser más agresiva comparado con la población adulta, y es mayor la frecuencia de la persistencia y/o recurrencia de la enfermedad.

En algunos casos de pacientes pediátricos con cáncer de tiroides se ha incrementado la necesidad de tratamiento con radiofármaco en altas dosis, así como múltiples intervenciones quirúrgicas. Ante esto vale la pena identificar factores pronósticos tempranos relacionados a la recurrencia o persistencia de la enfermedad. De aquí surge evaluar el infiltrado linfocitario en la glándula tiroides en la primera resección del cáncer de tiroides, como un factor pronóstico el cual se ha descrito en algunas revisiones bibliográficas de pacientes con cáncer de tiroides. Este sería un factor temprano que nos podría apoyar en un futuro para la toma de decisiones sobre el manejo posterior y evitar la recurrencia o persistencia de la enfermedad y así considerar dar tratamientos más agresivos en aquellos sujetos sin infiltrado linfocitario a nivel de la glándula tiroides al momento del diagnóstico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrinológica más frecuente y actualmente continúa siendo de las principales causas de mortalidad en población pediátrica. Esta es una patología frecuentemente de referencia atendida en nuestro hospital de tercer nivel.

En los últimos años se ha investigado algunos factores pronóstico relacionados a presentar un mayor tiempo libre de enfermedad, una menor persistencia y/o recurrencia de la enfermedad dentro de estos estudios se encontraron que la edad puberal del diagnóstico, el sexo, la presencia de metástasis, el tamaño tumoral al abordaje y el tipo variante histológicas estaban relacionadas con el pronóstico final. Dentro de estas investigaciones se ha mencionado la presencia del infiltrado linfocitario a nivel de la glándula tiroides el cual frecuentemente se encuentra en piezas quirúrgicas de pacientes con CDT.

En la actualidad continúa existiendo controversia del infiltrado linfocitario en el pronóstico clínico de los pacientes asociado como un buen o mal pronóstico. Existen estudios donde la presencia de infiltrado se asocia a un mejor curso clínico caracterizado por presentar canceres menos agresivos, menor invasión y mayor tiempo libre de enfermedad. En algunos estudios no se han encontrado diferencias clínicas significativas y otros refieren haber encontrado mayor agresividad durante su seguimiento. Es importante destacar que existe información limitada relacionada en población pediátrica.

En nuestro medio no contamos con información al respecto, por lo que consideramos que es de importancia realizar el presente estudio para conocer el curso clínico de las y los pacientes pediátricos que presentaron infiltrado linfocitario histológico y así conocer su papel en el pronóstico y con ello ofrecer una mejor calidad de atención.

Por lo anterior, surgió la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la asociación de recurrencia y/o persistencia de los pacientes pediátricos con cáncer diferenciado de tiroides de acuerdo con la presencia o ausencia de infiltrado linfocitario en la glándula tiroides atendidos en un Hospital de tercer nivel?

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS GENERAL

Los pacientes con cáncer de tiroides que presenten infiltrado linfocitario a nivel de la glándula tiroides al diagnóstico tendrán una menor proporción de recurrencia, en comparación a los pacientes sin la presencia de este infiltrado linfocitario.³⁶

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- a) Identificar la asociación de la presencia o ausencia de infiltrado linfocitario con la recurrencia o persistencia de la enfermedad en pacientes pediátricos con CDT en pacientes atendidos en un hospital de tercer nivel.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- b) Identificar la frecuencia de pacientes con infiltrado linfocitario histopatológico libres de enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO: cohorte retrospectiva, observacional y descriptiva

LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO: Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Dr. Silvestre Frenk Freud, servicio de Endocrinología Pediátrica, Ciudad de México.

UNIVERSO DEL ESTUDIO: Todos los pacientes pediátricos identificados con diagnóstico histopatológico de cáncer de tiroides.

POBLACIÓN DE ESTUDIO: Pacientes pediátricos con diagnóstico de CDT atendidos en el servicio de Endocrinología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional Siglo XXI diagnosticados durante el periodo de 2000-2021.

INICIO DE LA COHORTE: Al momento del diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides mediante histopatología.

TIPO DE MUESTREO: No probabilístico.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Expedientes de pacientes con:

- ✓ Hombres y mujeres de edad pediátrica (menores de 18 años).
- ✓ Reporte histopatológico con diagnóstico de variantes de cáncer diferenciado de tiroides (papilar, folicular o Hürtle) que cuenten con laminillas para su reevaluación.
- ✓ Expediente clínico completo con un seguimiento igual o mayor a 5 meses posterior a la tiroidectomía y aplicación de dosis ablativa con yodo ¹³¹ (¹³¹I).
- ✓ Registros de estudios bioquímicos (TSH, tiroglobulina, anticuerpos anti-tiroglobulina) e imagenológico (ultrasonido de cuello, rastreo con gammagrama tiroideo o tomografía computarizada).

- **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- ✓ Pacientes que cuenten con laminillas dañadas o no sea posible su reevaluación.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Ya que el tipo de muestreo es no probabilístico, se incluirán a los pacientes atendidos en nuestra unidad con el diagnóstico de CDT.

Considerando la hipótesis de que los pacientes con cáncer de tiroides que presenten infiltrado linfocitario a nivel de la glándula tiroides al diagnóstico tendrán una menor proporción de recurrencia o persistencia (18%), en comparación a los pacientes sin la presencia de infiltrado linfocitario (34%)³⁶, se calculó el tamaño de muestra con diferencia de proporciones en el programa estadístico STATA versión 14.

Estimated sample size for two-sample comparison of proportions

Test Ho: $p_1 = p_2$, where p_1 is the proportion in population 1
and p_2 is the proportion in population 2

Assumptions:

alpha = 0.0500 (one-sided)
power = 0.8000
p1 = 0.1800
p2 = 0.3400
n2/n1 = 1.00

Estimated required sample sizes:

n1 = 31
n2 = 31

Con un total mínimo de 62 pacientes con cáncer de tiroides.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES:

- **VARIABLE INDEPENDIENTE**

Infiltrado linfocitario en pieza histopatológica en glándula tiroides

- **VARIABLES DEPENDIENTES**

Recurrencia del cáncer de tiroides

Persistencia del cáncer de tiroides

- **VARIABLES DESCRIPTIVAS**

Edad al diagnóstico

Sexo

Historia de la radioterapia a cabeza y cuello

Período de seguimiento

Número de administraciones de ¹³¹I

Dosis de levotiroxina

Número de procedimientos quirúrgicos

- **VARIABLES DE CONFUSIÓN**

Tamaño del tumor

Variedad histopatológica: buen pronóstico y mal pronóstico

Invasión vascular

Ruptura capsular

Metástasis

Margen quirúrgico positivo

Estadio TNM

Riesgo ATA

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES					
NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN
INFILTRADO LINFOCITARIO EN PIEZA HISTOPATOLÓGICA DE GLÁNDULA TIROIDES	Infiltración linfocítica entre células tumorales y/o periferia	Presencia histopatológica de infiltrado linfocitario en la pieza quirúrgica tiroidea	Cualitativa Nominal Politómica Independiente	Reporte histopatológico	– Intratumoral – Peritumoral – Difuso – Ausente
RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD	Detección del cáncer después del tratamiento, y después que un período de tiempo en el que no se pudo detectar, puede aparecer de forma local o regional	Nueva evidencia bioquímica (Tg basal \geq 1 ng/ml y / o Tg estimulada \geq 2 ng/mL), estructural o funcional de enfermedad después de la ablación completa de la enfermedad con tiroidectomía total y ablación remanente	Cualitativa Nominal Dicotómica Dependiente	Notas medicas del expediente clínico físico y/o electrónico	Presente / Ausente
PERSISTENCIA DE LA ENFERMEDAD	Capacidad de mantenerse sin cambios durante un largo tiempo después del tratamiento	Evidencia de enfermedad estructural o Tg basal > 1 ng/mL o Tg estimulada > 2 ng/mL o niveles crecientes de Tg/Tg-Ab en la evaluación inicial después de tiroidectomía total y ablación remanente	Cualitativa Nominal Dicotómica Dependiente	Notas medicas del expediente clínico físico y/o electrónico	Presente / Ausente

EDAD AL DIAGNÓSTICO	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico	Edad al momento del diagnóstico	Cuantitativa Continua Descriptiva	Tiempo	Años
SEXO	Características físicas y biológicas que distinguen al hombre de la mujer	Característica fenotípica sexual del paciente	Cualitativa Nominal Dicotómica Descriptiva	Exploración física de notas medicas del expediente clínico físico y/o electrónico	Masculino / Femenino
HISTORIA DE LA RADIOTERAPIA (CABEZA Y CUELLO)	Tratamiento contra el cáncer que utiliza haces de energía (rayos X) para destruir las células cancerosas	Antecedente de haber tenido radioterapia en cabeza y/o cuello	Cualitativa Nominal Dicotómica Descriptiva	Notas medicas del expediente clínico físico y/o electrónico	Si / No
PERÍODO DE SEGUIMIENTO	Proceso de atención sanitaria que prosigue a una intervención diagnóstica o terapéutica, con el objetivo de finalizar el episodio de atención para conseguir la completa recuperación y/o control de una enfermedad	Periodo de tiempo comprendido del inicio de la tiroidectomía total hasta la fecha de captura de la información	Cuantitativa Discreta Descriptiva	Tiempo	Meses
NÚMERO DE ADMINISTRACIONES DE IODO 131	Tratamiento posquirúrgico con isótopo de yodo que emite radiación y se concentra en células tiroideas con finalidad ablativa o terapéutica	Número de administraciones de Iodo 131 posterior a procedimiento quirúrgico contando dosis ablativa y terapéuticas	Cuantitativa Continua Descriptiva	Notas medicas del expediente clínico físico y/o electrónico	Número y dosis acumulada en mCi
DOSIS DE LEVOTIROXINA	Cantidad de fármaco sintética de la tiroxina usada como reemplazo hormonal en paciente con hipotiroidismo	Dosis sustitutiva de tiroxina L-tiroxina como reemplazo sustitutivo a resección completa de tiroides	Cuantitativa Continua Descriptiva	Notas medicas del expediente clínico físico y/o electrónico	Microgramos/kg/día
NÚMERO DE PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS	Procedimientos instrumentales de lesiones causadas por enfermedades o accidentes, con fines diagnósticos, tratamiento o de rehabilitación de secuelas	Número de intervenciones quirúrgicas realizadas desde la tiroidectomía inicial hasta el momento de captura de la información	Cuantitativa Continua Descriptiva	Notas medicas del expediente clínico físico y/o electrónico	Número
TAMAÑO DEL TUMOR	Descripción del tamaño y ubicación del tumor, involucra tamaño en centímetros en los tejidos adyacentes	Medición anatomopatológica de la pieza tumoral	Cuantitativa Continua Descriptiva	Reporte histopatológico y/o nota postquirúrgica	Centímetros
VARIEDAD HISTOPATOLÓGICA DE BUEN PRONÓSTICO	Clasificación de tejido tumoral de acuerdo con el tipo celular	Variante histopatológica del cáncer papilar de tiroides de acuerdo con la clasificación de la OMS 2018 asociados con buen pronóstico	Cualitativa Nominal Politémica Descriptiva	Reporte histopatológico	<ul style="list-style-type: none"> - Microcarcinoma - Encapsulado - Folicular - Mixto
VARIEDAD HISTOPATOLÓGICA DE MAL PRONÓSTICO	Clasificación de tejido tumoral de acuerdo con el tipo celular	Variante histopatológica del cáncer papilar de tiroides de acuerdo con la clasificación de la OMS 2018 asociados con mal pronóstico	Cualitativa Nominal Politémica Descriptiva	Reporte histopatológico	<ul style="list-style-type: none"> - Esclerosante difuso - Células altas - Columnar - Morular/cribiforme - Células en tachuela - Sólido/trabecular - Con estroma fibroso/parecido a fascitis - Células oncocíticas - Mixto

INVASIÓN VASCULAR	Penetración de células tumorales en el lumen vascular las cuales deben estar recubiertas por una capa de células endoteliales	Antecedente histopatológico de invasión vascular de la pieza quirúrgica de tiroides	Cualitativa Nominal Dicotómica Descriptiva	Reporte histopatológico	Presente / Ausente
RUPTURA CAPSULAR	Transgresión completa e inequívoca de la cápsula fibrosa por las células tumorales	Antecedente histopatológico de invasión capsular de la pieza quirúrgica de tiroides	Cualitativa Nominal Dicotómica Descriptiva	Reporte histopatológico	– Presente / Ausente
METÁSTASIS	Proceso de propagación de un foco cancerígeno a un órgano distinto (pulmón) de aquel en que se inició	Captación de actividad tumoral en músculos locorreional, pulmonar u otro tejido mediante histopatología o imagenología	Cualitativa Nominal Politómica Descriptiva	Reporte histopatológico y reporte radiológico (TAC / SPECT / gammagrafía)	– Locorreional – Pulmonar – Otra región Sin metastasis
MARGEN QUIRÚRGICO POSITIVO	Distancia entre las células tumorales y el borde marcado con tinta de la pieza extirpada	Antecedente histopatológico documentando de margen quirúrgico marcado positivo	Cualitativa Nominal Dicotómica Descriptiva	Nota postquirúrgica	– Presente / Ausente
ESTADIO TNM	Sistema de estadificación de cáncer de acuerdo con el tamaño (T), número de ganglios (N) y presencia de metástasis (M)	Se considerará que los pacientes tienen enfermedad en estadio II si se identifican metástasis a distancia (cualquier T, N, M1); de lo contrario, se considerara que todos los pacientes pediátricos tienen enfermedad en estadio I (cualquier T, N, M0)	Cualitativa Nominal Dicotómica Descriptiva	Reporte histopatológico	– Estadio I – Estadio II
RIESGO ATA	Sistema de estratificación de riesgo que predice las posibilidades de recaída del cáncer de tiroides al año	Riesgo bajo: enfermedad limitada a la tiroides con enfermedad N0 o NX o metástasis incidental de N1a definida como presencia de metástasis microscópica a un pequeño número de ganglios linfáticos centrales del cuello Riesgo intermedio: enfermedad N1 con bajo riesgo de metástasis a distancia, pero mayor riesgo de resección incompleta de ganglios linfáticos y enfermedad cervical persistente Riesgo alto: enfermedad regionalmente extensa (N1b) o enfermedad localmente invasiva, con o sin metástasis a distancia	Cualitativa Nominal Politómica Descriptiva	Reporte histopatológico y reporte radiológico (TAC / SPECT / gammagrafía)	– Bajo – Intermedio – Alto

METODOLOGÍA

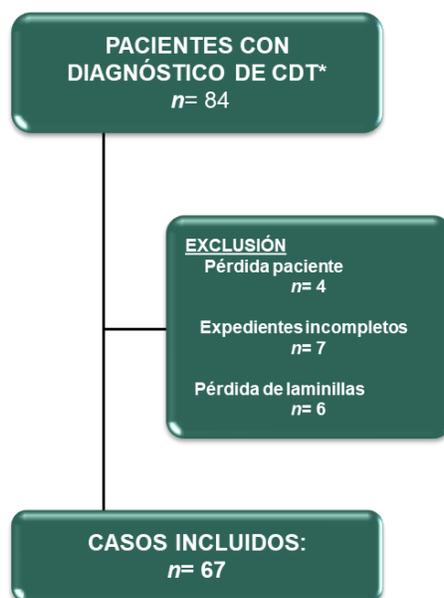
La investigación se realizó de acuerdo con las siguientes etapas:

PREPARACIÓN DEL ESTUDIO

1. Se presentó el protocolo de investigación al “Comité de Investigación y Ética de Investigación”.
2. Posterior a la aprobación y autorización (IMSS: R-2022-3603-013), se inició la recopilación de datos de los pacientes a incluir dentro del estudio a través de expedientes clínicos localizados en archivo físico de la unidad y del expediente electrónico.
3. Se revisaron expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides y se concentraron en una hoja de recolección de datos previamente diseñada que contenían las variables de interés (Anexo 1).

RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Se seleccionaron a los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y se retiraron los que no cumplieran con los criterios o contaban con criterios de exclusión.



*CDT: Cáncer diferenciado de tiroides

2. Se recabaron datos antropométricos, datos clínicos relacionados con CDT, estudios de laboratorio, de gabinete, tratamiento quirúrgico, administración de ^{131}I y de levotiroxina.
3. Por parte del servicio de anatomía patológica se reevaluaron las laminillas de los casos seleccionados para identificar y reportar la presencia de infiltrado linfocitario, al no existir un punto corte aceptado para clasificar el Li se realizó la evaluación de forma semicuantitativa por observación del patólogo experto con más de 25 años de experiencia y este valor se informó como porcentaje, así como la localización de este.
4. El patólogo estaba cegado en relación con el Li a nivel histológico y sobre la evolución clínica de los sujetos con CDT, de la misma manera los médicos clínicos desconocían el reporte histopatológico relacionado al Li de los casos estudiados.
5. Con la hoja de recolección de datos se diseñó una base de datos definitiva en Software Microsoft Excel 2016.

PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN.

1. La captura de la información en esta etapa se realizó a través del paquete estadístico STATA versión 14, con las variables que correspondan al código asignado.
2. Se procedió a analizar los datos obtenidos con la validación de datos.
3. Posterior a la validación de los datos y al cálculo de las variables, se procedió a redactar el reporte final de resultados obtenidos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La base previamente realizada en Microsoft Excel 2016, se analizó mediante el paquete estadístico software STATA versión 14.

Se realizó el análisis de datos por medio de estadística descriptiva, de acuerdo con la escala de medición de las variables. Las cualitativas se presentaron como frecuencias simples y porcentajes. Las variables cuantitativas se calcularon mediante medidas de tendencia central de acuerdo con el tipo de distribución; si era normal se usó promedio y desviación estándar, en caso contrario se implementó mediana y rangos intercuantiles.

El análisis estadístico entre los grupos se realizó al dividir a los pacientes en dos grupos: con presencia y con ausencia de infiltrado linfocitario en la glándula tiroides. Para comparar las variables cualitativas entre los grupos se usó prueba de Chi² o exacta de Fisher y para las variables cuantitativas la prueba de t de Student o U de Mann-Whitney de acuerdo con el tipo de distribución de las variables. Para explorar la correlación entre el porcentaje de índice linfocitario con el tamaño del tumor se usó correlación de Spearman. Finalmente se realizó regresión logística multivariada de nuestra variable dependiente.

Todos los resultados se presentaron en tablas o gráficas descriptivas.

ASPECTOS ÉTICOS Y NORMATIVOS

Para realizar el presente proyecto de investigación fueron consideradas las pautas de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia en junio 1964 y enmendada por la 64ª Asamblea General, en Fortaleza, Brasil de octubre 2013; así como también en el marco establecido según el Reglamento de la Ley General de Salud en el Título III, Capítulo III artículo 41bis, fracción II y el Título Quinto, Capítulo único, Artículo 100 y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el Título II, Capítulo I, Artículos 13, 14, 16 y 17. Así como las directrices del Comité de Investigación Local, el Comité de Ética y Coordinación de Educación e Investigación Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social.

RIESGO DE LA INVESTIGACIÓN:

De acuerdo con lo establecido la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17, el presente estudio se consideró una investigación sin riesgo (categoría I) ya que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio. Por lo que la investigación por sí misma no representó ningún riesgo para los pacientes involucrados y al ser un estudio sin riesgo no se requirió de un consentimiento ni asentimiento informado, y solo se solicitó aprobación por el comité de Ética

ESTUDIO EN POBLACIÓN VULNERABLE

Los participantes fueron una población vulnerable al tratarse de menores de edad, por lo que se solicitó la aprobación de los Comités de Investigación y Ética en Salud del hospital de pediatría del CMN Siglo XXI, para poder realizar la revisión de los expedientes de las pacientes.

CONFIDENCIALIDAD

Todos los datos obtenidos fueron manejados en forma que no se identificó a los pacientes involucrados, la información se protegió utilizando códigos alfanuméricos para el manejo de recolección de datos y por ende se omitió el uso del nombre o número de seguridad social que pudiera lograr identificar al paciente y así conservar la privacidad y confidencialidad de todos los pacientes del estudio. Toda la información fue manejada por los investigadores responsables: el Dr. Joaquín Andrés Bernal Manjarrez, la Dra. Aleida de Jesús Rivera Hernández, la Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz y la Dra. Alicia Georgina Siordia Reyes. De igual forma durante su publicación, ningún dato de identificación de la y los pacientes serán divulgados.

RESGUARDO DE LA INFORMACIÓN

El responsable oficial de resguardar la información es el Dr. Joaquín Andrés Bernal Manjarrez, y al concluir su ciclo académico en la unidad de postgrado pasara a protegerla la Dra. Aleida de Jesús Rivera Hernández jefa del departamento de endocrinología pediátrica. El tiempo de resguardo de la información será de cinco años y posteriormente se depurará. La información será resguardada en formato Excel en una computadora portátil y en una memoria USB las cuales únicamente tendrán acceso los investigadores del estudio. Para acceder al Software se requerirá insertar una contraseña de 8 caracteres alfanuméricos que únicamente son conocidos por los mismos investigadores.

APROBACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

El protocolo fue sometido a evaluación y aprobación por parte del Comité Local de Investigación y Ética en Salud de la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, con número de registro institucional R-2022-3603-013

RESULTADOS

Se identificaron 84 pacientes atendidos con el diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides en el departamento de endocrinología pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI, durante el periodo comprendido del 2000-2021. Se incluyeron 67 pacientes ($n=67$) quienes cumplieron con los criterios de inclusión y contaban con laminillas de su primera intervención quirúrgica tiroidea para su reevaluación.

De los 67 sujetos incluidos en el estudio, tuvieron una mediana de seguimiento de 36 meses, la media y mediana para la edad al diagnóstico fue de 13 años, con un predominio del sexo femenino (77.6%, $n=52$). Solo un paciente (1.49%) presentó antecedente de radiación a cabeza y cuello previo a la detección del cáncer de tiroides. Del total de pacientes estudiados, en 43 pacientes (64.17%) se encontró un estado nutricional adecuado (mediana de IMC percentil 52). De acuerdo con el estadio puberal, la mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico eran púberes (73%, $n=49$) (Tabla 1).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES INICIALES DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

CARACTERÍSTICAS	Total $n=67$ (%)	Con Li $n=35$ (%)	Sin Li $n=32$ (%)	P
SEXO				
Mujeres	52 (77.61)	27 (77.14)	25 (78.12)	0.923
Hombres	15 (22.38)	8 (22.85)	7 (21.87)	
EDAD				
* Edad, años	13 (5-16)	13 (7-15)	12 (5-16)	0.869
PESO INICIAL				
* IMC, kg/m^2	20.8 (12.7-31)	20.9 (14-28.3)	20.3 (12.7-31)	0.990
* Percentil de IMC	52 (-1/97)	54 (<1-97)	48 (1-97)	0.739
ESTADO NUTRICIONAL				
Desnutrición	1 (1.49)	0 (00.00)	1 (3.12)	0.676
Adecuado	43 (64.17)	24 (68.57)	19 (59.37)	
Sobrepeso	13 (19.40)	6 (17.14)	7 (21.87)	
Obesidad	10 (14.92)	5 (14.28)	5 (15.62)	
ESTADIO PUBERAL				
Prepúberes	18 (26.86)	10 (28.57)	8 (25)	0.556
Púberes	49 (73.13)	25 (71.42)	24 (75)	

* mediana (mínimos-máximos)

Con respecto a las características quirúrgicas, la media y mediana de procedimientos quirúrgicos realizados fueron 2 cirugías por sujeto predominando como cirugía inicial la tiroidectomía total con el 86.57% ($n=58$) y al resto de sujetos se les realizó hemitiroidectomía ($n=9$, 13.43%), estos últimos pacientes provenían de otra unidad los cuales al incorporarse a nuestro hospital se les realizó tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar de compartimiento central (Tabla 2).

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS QUIRÚRGICAS DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

CARACTERÍSTICAS	Total $n=67$ (%)	Con Li $n=35$ (%)	Sin Li $n=32$ (%)	P
TIPO DE CIRUGÍA INICIAL				
Tiroidectomía total	58 (86.56)	29 (82.85)	29 (90.62)	0.424
Hemitiroidectomía	9 (13.43)	6 (17.14)	3 (9.37)	
MODALIDAD DE TIROIDECTOMÍA				
Con vaciamiento ganglionar	47 (70.14)	26 (74.28)	21 (65.62)	
+ Traqueostomía	3 (4.47)	1 (2.85)	2 (6.25)	
+ Tinectomía	3 (4.47)	1 (2.85)	2 (6.25)	
Sin vaciamiento ganglionar	5 (7.46)	1 (2.85)	4 (12.5)	
INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS				
* Número de cirugías	2 (1-6)	2 (1-6)	2 (1-6)	0.455

* mediana (mínimos-máximos)

El tipo histológico predominante de CDT fueron variantes de buen pronóstico (76.11%, $n=51$). Al diagnóstico el 74.62% presento metástasis encontrándose mayor afección en hombres (86.6%, $n=15$) que en mujeres (71.15%, $n=37$). De acuerdo con la estadificación de cáncer de tiroides por el sistema TNM predomino el estadio I (68.65%, $n=46$). En cuanto al riesgo de recurrencia para CDT mediante escala ATA 2015 la mayor parte de sujetos se encontró en riesgo alto (49.25%, $n=33$), seguido del medio y menor riesgo el bajo (22.38%) (Tabla 3).

En cuanto a la evolución general de los pacientes se encontró un mayor número de pacientes libres de enfermedad (59.70%) que con persistencia y/o recurrencia (40.29%).

Los sujetos se dividieron en 2 grupos de acuerdo con los resultados de la reevaluación histopatológica de sus laminillas (con y sin infiltrado linfocitario) (Figura 1, 2 y 3). Los sujetos con infiltrado linfocitario representaron el 52.23% ($n=35$).

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

CARACTERÍSTICAS	Total n=67 (%)	Con Li n=35 (%)	Sin Li n=32 (%)	P
TIPO HISTOLÓGICO				
Buen pronóstico	51 (76.11)	25 (71.42)	26 (81.25)	0.346
Mal pronóstico	16 (23.88)	10 (28.57)	6 (18.75)	
VARIANTES HISTOLÓGICAS				
Micropapilar	3 (4.47)	1 (2.85)	2 (6.25)	
Clásico	28 (41.79)	15 (42.85)	13 (40.62)	
Folicular	20 (29.85)	9 (25.71)	11 (34.37)	
Columnar	1 (1.49)	1 (2.85)	0 (0)	
Células altas	1 (1.49)	1 (2.85)	0 (0)	
Esclerosante difuso	3 (4.47)	1 (2.85)	2 (6.25)	
Estroma fibroso parecido a fascitis	1 (1.49)	1 (2.85)	0 (0)	
Solido	5 (7.46)	2 (5.71)	3 (9.37)	
Mixto	5 (7.46)	4 (11.42)	1 (31.12)	
CARACTERÍSTICAS TUMORALES				
Tamaño (mm) *	23 (1-67)	20 (1-40)	30 (3-67)	0.006
Invasión vascular	37 (55.22)	22 (62.85)	15 (46.87)	0.189
Ruptura capsular	46 (68.65)	24 (68.57)	22 (68.75)	0.987
Presencia de metástasis	50 (74.62)	27 (77.14)	23 (71.87)	0.621
Borde quirúrgico positivo	31 (46.26)	17 (48.57)	14 (43.75)	0.693
ESTADIO TNM				
Estadio I	46 (68.65)	24 (68.57)	22 (68.75)	0.987
Estadio II	21 (31.34)	11 (31.42)	10 (31.25)	
RIESGO RECURRENCIA ATA 2015				
Bajo	15 (22.38)	6 (17.14)	9 (28.12)	0.367
Intermedio	19 (28.35)	9 (25.71)	10 (31.25)	
Alto	33 (49.25)	20 (57.14)	13 (40.62)	

* mediana (mínimos-máximos)

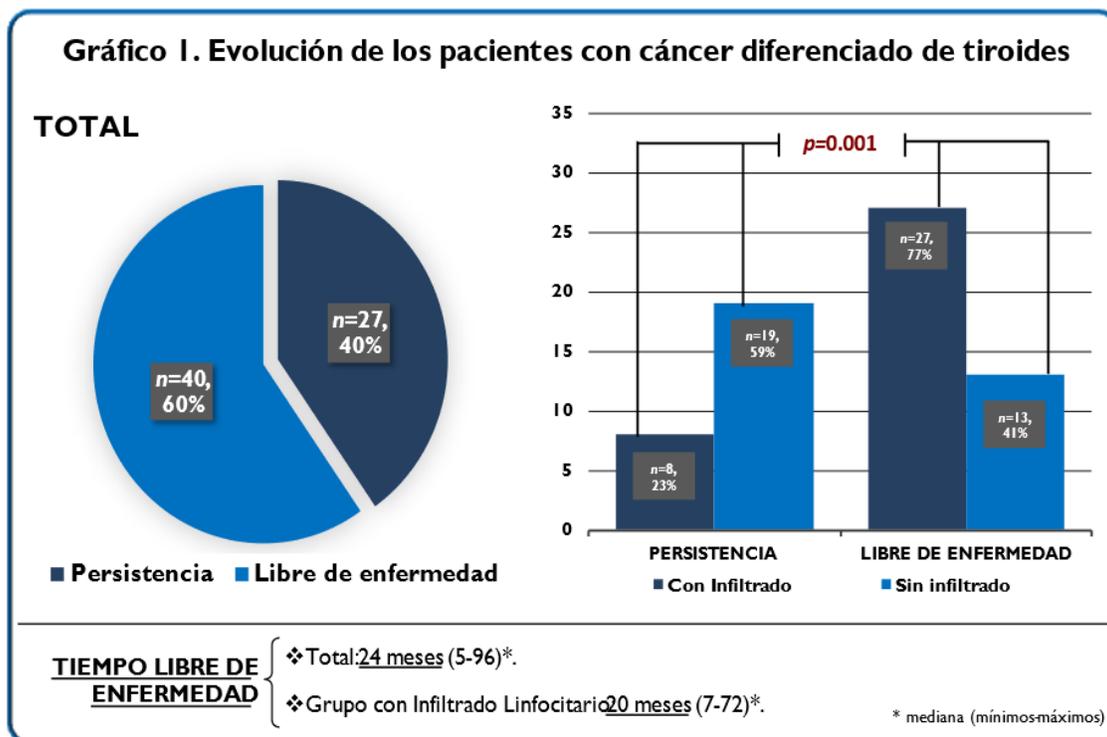
En cuanto a la comparación entre los grupos, ambos presentaron la misma cantidad de cirugías realizadas con una mediana de 2 ($p=0.455$), siendo la cirugía inicial más frecuente la tiroidectomía total en sus diferentes modalidades. La hemitiroidectomía fue más frecuente en los sujetos con infiltrado linfocitario comparado con el grupo sin infiltrado linfocitario (17.14%, $n=6$ vs 9.37%, $n=3$) (Tabla 2).

Con respecto a las características histopatológicas, ambos grupos tuvieron variantes histológicas de buen pronóstico (71.42% vs 81.25%) sin diferencia estadística ($p=0.346$) (Tabla 3).

Se observó menores tamaños tumorales en el grupo con infiltrado linfocitario en comparación con el grupo sin infiltrado linfocitario. La presencia de Li para presentar tumores ≤ 30 mm vs >30 mm fue significativo comparado con el grupo sin infiltrado linfocitario mm ($p=0.032$) (Tabla 3). Al identificar que los sujetos con Li positivo presentaron un menor tamaño tumor (20 mm vs 30 mm, $p=0.006$) se exploró si había correlación entre el porcentaje de Li con el tamaño tumoral y se identificó una correlación negativa ($r=-0.397$) con significancia estadística ($p < 0.001$).

En cuanto al resto de características iniciales tumorales entre ambos grupos respectivamente la presencia de LI no se encontró significativa para invasión vascular (62.85% vs 46.87%, $p=0.189$), ruptura capsular (68.57% vs 68.75%, $p=0.98$) y presencia de metástasis (77.14% vs 71.87%, $p=0.62$). En ambos grupos el estadio I por estadificación de TNM fue el más predominante, sin encontrar significancia estadística ($p=0.987$), el riesgo de recurrencia por ATA 2015 no fue significativo en ambos grupos ($p=0.367$) (Tabla 3).

El grupo con Li presento mayor tiempo libre de enfermedad que el grupo sin infiltrado con el 77.14% vs 40.62% respectivamente. La persistencia de la enfermedad fue mayor en el grupo sin infiltrado linfocitario que comparado con el grupo con infiltrado 59.37% vs 22.85% respectivamente, con un valor significativo ($p=0.002$) (Grafico 1).



Por otro lado, se demostró a través de un modelo multivariado que el infiltrado linfocitario fue un factor protector (OR=0.24, IC95% 0.06-0.87, $p=0.031$) para la presencia de persistencia de la enfermedad ajustado por la presencia de invasión vascular, ruptura capsular, extensión extratiroidea, borde quirúrgico positivo, variante histopatológica de riesgo y tamaño de tumor, en el cual demostró que su presencia es un factor de buen pronóstico (Tabla 4).

TABLA 4. ANÁLISIS MULTIVARIADO AJUSTADO CON LA RECURRENCIA O PERSISTENCIA DE CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES AJUSTADO POR VARIABLES DE CONFUSIÓN

	OR	IC 95%	P
Infiltrado linfocitario	0.24	0.06 – 0.87	0.031
Invasión vascular	0.25	0.06 – 1.01	0.052
Ruptura capsular	4.44	0.59 – 33.06	0.145
Extensión extratiroidea	4.99	0.82 – 30.36	0.081
Borde quirúrgico positivo	0.31	0.06 – 1.51	0.152
Variante histopatológica de riesgo	1.44	0.33 – 6.21	0.622
Tamaño tumoral	1.04	0.99 – 1.09	0.091

OR: Odds Ratio | IC 95%: intervalo de confianza del 95%

LAMINILLAS DE SUJETOS CON INFILTRADO LINFOCITARIO

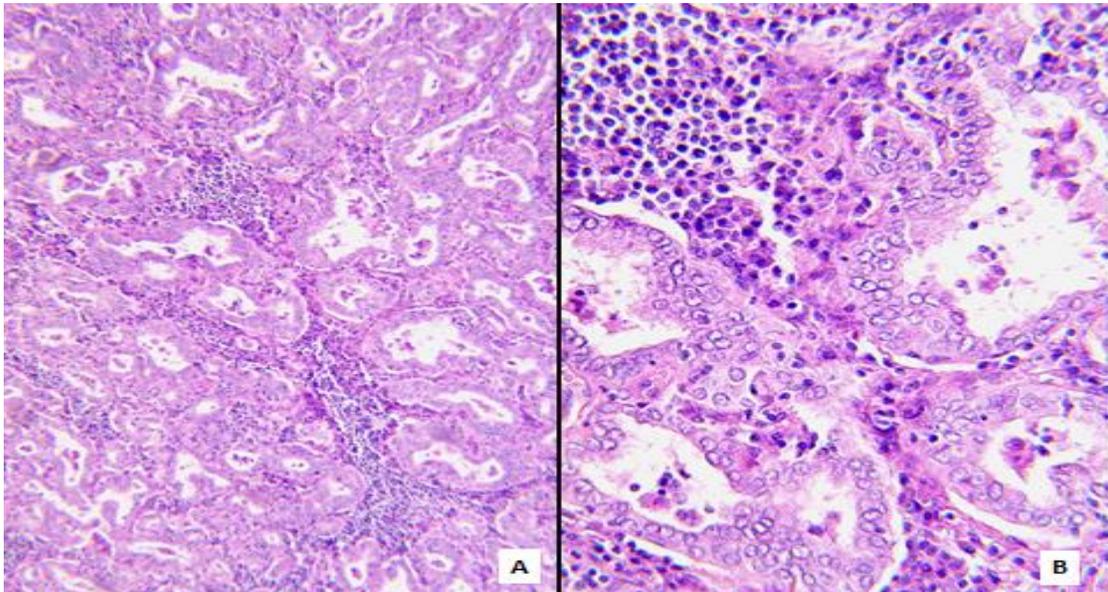


Figura 1: (A) Fotomicrografía (H&E, 25X), muestra neoplasia papilar con leve infiltrado linfocítico. (B) Carcinoma papilar de tiroides (H&E, 40x), con presencia de núcleos vacíos característicos de la neoplasia papilar.

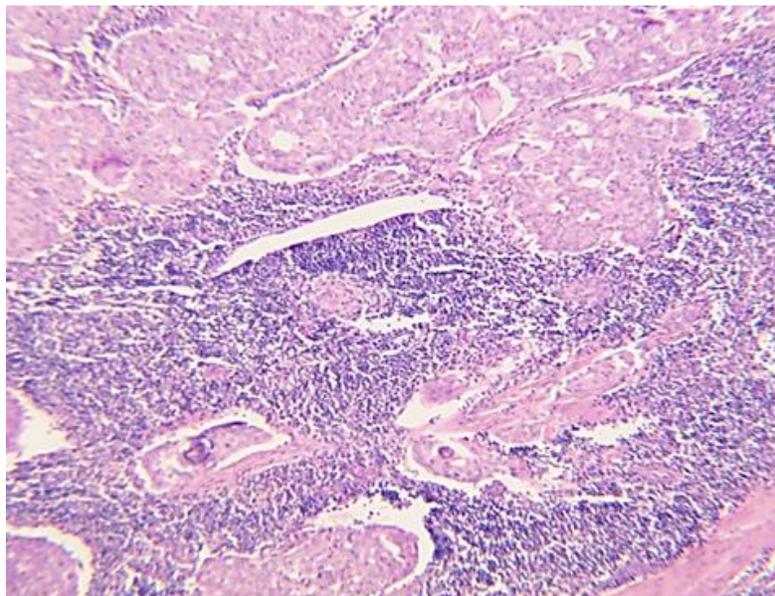


Figura 2: Fotomicrografía (H&E, 10x), con presencia de Carcinoma Papilar con patrón sólido en la que se evidencia intenso infiltrado linfocítico.

LAMINILLA DE SUJETO SIN INFILTRADO LINFOCITARIO

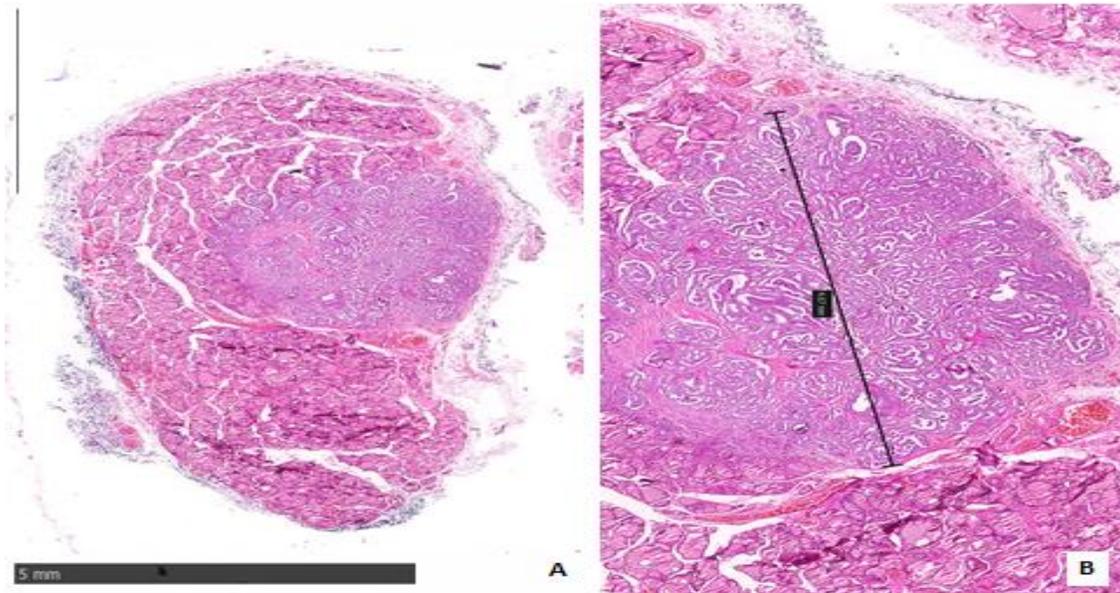


Figura 3: (A). Fotomicrografía (H&E), panorámica que muestra de lesión tiroidea en la que se identifica nódulo bien delimitado y no encapsulado. (B) Acercamiento del nódulo que muestra patrón papilar y sin invasión más allá de los límites parenquimatosos. La imagen corresponde a un Microcarcinoma Papilar de tiroides sin presencia de infiltrado inflamatorio.

DISCUSIÓN

Existen pocos estudios en pacientes pediátricos con CDT con respecto a la evolución clínica de acuerdo con la presencia y/o ausencia de infiltrado linfocitario para evaluar su efecto con relación a la persistencia o recurrencia de la actividad tumoral.

En nuestro estudio realizado en población pediátrica encontramos que el 52.23% ($n=35$) de los pacientes con CTD presentaron infiltrado linfocitario al diagnóstico, mientras que en otro estudio realizado que incluyó solo niños y adolescentes Gupta *et al.* (EE. UU)³⁷ reportaron un porcentaje mayor (88%), es importante señalar que en ambos estudios este hallazgo fue mayor al observado en un estudio realizado por Babli *et al* (Arabia Saudita)³⁸ con población adulta quienes lo reportaron en el 38%. En todos los estudios el Li se evaluó de forma semicuantitativa. Esta diferencia en el Li a nivel tisular podría explicar la menor tasa de mortalidad en población pediátrica comparada con la reportada en adultos ya que implica una respuesta inmunológica contra las células neoplásicas.

En nuestro estudio observamos en el grupo con Li un menor tamaño de nódulo tiroideo, en comparación con el grupo sin infiltrado linfocitario similar a lo reportado por Jeong *et al.* (Corea)³² y también a lo encontrado por Aydogän *et al.* (Turquía)³⁶, este hallazgo se considera que podría deberse a una respuesta inmunológica de tipo celular para contener la actividad tumoral.

El efecto en cuanto al pronóstico del Li en el CDT es controversial, en algunos estudios se ha observado que este hallazgo se asocia con una evolución favorable, una menor tasa de recurrencia y presentación clínica menos agresiva mientras que en otras publicaciones se ha documentado lo contrario³⁹. Los factores que podrían explicar los resultados contradictorios incluyen diferencias metodológicas en relación con la definición operacional del Li, muestra pequeña de sujetos estudiados aunada a una proporción desbalanceada entre los grupos con Li vs sin Li, diferencias significativas en la población estudiada en cuanto al grupo étnico, etario con una mayor inclusión de adultos así como diferencias en la clasificaciones utilizadas para estadificar a la población pediátrica (TNM y riesgo ATA).³⁸ En nuestro estudio todos los casos incluidos son pediátricos, pertenecen al mismo grupo étnico y para estadificarlos se utilizaron clasificaciones aprobadas para población pediátrica hechos que le confieren a nuestro estudio mayor validez.

El comportamiento menos agresivo del CDT que muestra Li podría explicarse por diferencias en el microambiente tanto humoral como celular en particular por las células inmunes antitumorales de tipo LnT y NK producen interleucinas con profundos efectos antitumorales. De las principales interleucinas (IL) secretadas por los linfocitos se encuentran la IL-1, IL-2, IL-12 y IL-17, los cuales representan una respuesta de inmunidad contra las células neoplásicas. En cuanto al papel de la IL-1, una citocina con una amplia gama de actividades inflamatorias e inmunológicas, entre las que destacan el ser un cofactor para la activación de linfocitos e inductor de síntesis de citoquinas en neutrófilos y células endoteliales vasculares. En las células tiroideas humanas se han identificado receptores de IL-1 y la capacidad de secretar moléculas con actividad similar a esta citocina³⁹. Kimura *et al* (Japón)⁴⁰ demostraron el efecto de la IL-1 en células humanas tumorales tanto en CPT como CFT, en el primero observaron un efecto inhibitorio sobre el crecimiento celular, el cual no se encontró en el CFT. En relación con la IL-2 Foa *et al* (Italia)⁴¹ demostró que tiene actividad pleiotrófica debido a que estimula la proliferación de LnT citotóxicos, células cooperadoras (Th1 y Th2), las cuales inducen mayor Li tanto in vivo como in vitro, así mismo estimula la producción de TNF e IFN γ . Otra citocina, la IL-12 con actividad tanto proinflamatoria como antitumoral, identificada en modelos murinos ha demostrado inhibir la progresión de tumores tiroideos diferenciado a anaplásicos⁴³. Este hallazgo se ha reforzado a nivel experimental ya que en modelos con ratones afectados por mutaciones en BRAF^{V600E} la exposición a IL-12 condiciona reducción significativa en tamaño y peso tumoral aunado a un incremento en la supervivencia⁴⁴. En resumen, todos los eventos biológicos mencionados parecen desempeñar un papel en la reducción de la progresión tumoral.

En cuanto al infiltrado de linfocitos reguladores Cunha *et al*. (Brasil)⁴² encontraron que la presencia de los subtipos CD68+, CD4+, CD8+, CD20+, FoxP3+ y Th17, se asoció con un comportamiento clínico y patológico menos agresivo, también describieron que estas células inmunitarias suelen infiltrar las neoplasias malignas con mayor frecuencia que las benignas.

En nuestro estudio no encontramos una diferencia entre los casos con y sin Li en cuanto a la invasión vascular (62.85% vs 46.87%, $p=0.189$), ruptura capsular (68.57% vs 68.75%, $p=0.98$) y presencia de metástasis (77.14% vs 71.87%, $p=0.62$), similar a lo reportado por Villagelin *et al*. (Brasil)³¹. Este resultado puede explicarse en relación con que subtipo de linfocitos no secreta factores que promuevan la angiogénesis ni la migración celular. De acuerdo con nuestros resultados y de otros autores podemos deducir que la presencia de

Li en pacientes con CTD es un factor protector para la persistencia de la enfermedad, ajustado por la presencia de invasión vascular, ruptura capsular, extensión extratiroidea, borde quirúrgico positivo, variante histopatológica de riesgo y tamaño tumoral. De manera similar Gupta *et al.* (EE. UU)³⁷ en pacientes pediátricos; Jeong *et al.* (Corea)³² y Córdova *et al.* (México)³⁵ en pacientes adultos encontraron menor recurrencia y persistencia de la enfermedad considerándolo como un factor protector para presentar mayor tiempo libre de enfermedad.

LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

- Nuestro estudio incluyó 67 casos de 84 por expedientes incompletos, pérdida de pacientes por edad y material histológico, aunque es necesario mencionar que se completó el tamaño de muestra calculada al encontrar datos de los pacientes en el archivo clínico, así como en la base física del servicio de patología.
- Se realizó el presente estudio en pacientes atendidos en un solo centro hospitalario el cual otorga atención médica a la región centro-sur del país.
- No se puede realizar una comparación adecuada de nuestros resultados con la literatura en relación con que no existió una estandarización en la población pediátrica hasta el 2015 a partir del cual hay recomendaciones internacionales específicas para reportar el seguimiento del CDT en población pediátrica.

APORTES DE LA INVESTIGACIÓN

1. Nuestra población de estudios fueron pacientes pediátricos menores de 18 años evaluados y tratados en un centro de tercer nivel.
2. El Li enriquece el sistema de estimación de riesgo y se considera un factor buen pronóstico del cáncer de tiroides. Al considerar la ausencia de Li como un factor de mal pronóstico en el cual se requiere de una vigilancia más activa en relación con un mayor riesgo de presentar persistencia o recurrencia de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

La presencia de infiltrado linfocitario en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides es un factor protector para persistencia de la enfermedad, ajustado por la presencia de invasión vascular, ruptura capsular, extensión extratiroidea, borde quirúrgico positivo, variante histopatológica de riesgo y tamaño tumoral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Global Initiative for Cancer Registry Development. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Cancer Today; 2020 [Internet] USA. [Citado Jul 2021]. Disponible en: <https://gicr.iarc.fr/about-the-gicr/the-value-of-cancer-data/>
- 2) Instituto Mexicano del Seguro Social. Oncología pediátrica. México [Internet] [Citado 10 Jul 2021]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/oncologia-pediatrica>
- 3) Howlader N. Noone A. Krapcho M. *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. National Cancer Institute: Bethesda. 2019.
- 4) Paulson V. Rudzinski E. Hawkins D. Thyroid Cancer in the Pediatric Population. *Genes*. 2019, 723 (10):1-20
- 5) Qian Z. Jin M. Meister K. *et al.* Pediatric Thyroid Cancer Incidence and Mortality Trends in the United States, 1973-2013. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019, 145(7):617-623.
- 6) Granados M. León A. Guerrero F. *et al.* Cáncer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos. *Gaceta Médica de México*. 2014;150: 65-77
- 7) Verburg F. Biko J. Diessl S. *et al.* I-131 Activities as High as Safely Administrable (AHASA) for the Treatment of Children and Adolescents with Advanced Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011, 96(8):1268-1271
- 8) Khatami F. Mohammad S. A Review of Driver Genetic Alterations in Thyroid Cancers. *Iran J Pathol*. 2018, 13(2):125-135
- 9) Rangel A. Sisdelli L. Cordioli M. *et al.* Genetic Landscape of Papillary Thyroid Carcinoma and Nuclear Architecture: An Overview Comparing Pediatric and Adult Populations. *Cancer*. 2020, 23(3146):1-26
- 10) Poyrazoğlu S. Bundak R. Baş F. *et al.* Clinicopathological Characteristics of Papillary Thyroid Cancer in Children with Emphasis on Pubertal Status and Association with BRAF^{V600E} Mutation. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017, 9(3):185-193

- 11) Xu B, Ghossein R. Evolution of the Histologic Classification of Thyroid Neoplasms and its Impact on Clinical Management. *Eur J Surg Oncol*. 2018, 44(3):338-347
- 12) Marrero M. Sinconegui B. Cruz A. Molecular markers for thyroid cancer. *Rev Cubana de Endocrinología*. 2015, 26(1):93-104
- 13) Asa S. The Current Histologic Classification of Thyroid Cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2018, 48(1):1-22.
- 14) Lloyd R. Osamura R. Klöppel G. *et al*. WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs. WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edición. 2017
- 15) Katoh H. Yamashita K. Enomoto T. *et al*. Classification and General Considerations of Thyroid Cancer. *Ann Clin Pathol*. 2015, 3(1): 1045:2-9
- 16) Wang H. Mehrad M. Ely K. *et al*. Incidence and Malignancy Rates of Indeterminate Pediatric Thyroid Nodules. *Cancer Cytopathology*. 2019; 231-239
- 17) Mihailovic J. Nikoletic K. Srbovan D. Recurrent Disease in Juvenile Differentiated Thyroid Carcinoma: Prognostic Factors, Treatments, and Outcomes. *J Nucl Med*. 2014, (55):710-717.
- 18) Francis G. Waguespack G. Bauer J. *et al*. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Pediatric Thyroid Cancer. 2015, 25 (7):716-759
- 19) Stefan A. Piciu A. Mester A. *et al*. Pediatric Thyroid Cancer in Europe: An Overdiagnosed Condition? A Literature Review. *MDPI Diagnostics*. 2020, (10)1-13
- 20) Barbara P. Garcia P. Bordallo M. *et al*. Prognostic factors for early and long-term remission in pediatric differentiated thyroid cancer: the role of sex, age, clinical presentation and the newly proposed American Thyroid Association risk stratification system. *The American Thyroid Association*. 2016:1-19
- 21) Gilkson E. Alon E. Bedrin L. *et al*. Prognostic Factors in Differentiated Thyroid Cancer Revisited. *IMAJ*. 2017, (19):114-118

- 22) Chen W. Lei J. You J. *et al.* Predictive factors and prognosis for recurrent laryngeal nerve invasion in papillary thyroid carcinoma. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 4485–4491.
- 23) Aparecio R. Luongo L. Vicente A. *et al.* Neck recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Rev Col Bras Cir.* 2020, 1-5
- 24) Balachandar S. La Quaglia M. Tuttle R. *et al.* Pediatric Differentiated Thyroid Carcinoma of Follicular Cell Origin: Prognostic Significance of Histologic Subtypes. *Thyroid Cancer and Nodules.* 2016, 26(2):219-225
- 25) Osorio C. Ibarra S. Arrieta J. *et al.* Association between chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: A retrospective study in surgical specimens. *Rev Esp Patol.* 2020, 53(3):149-157
- 26) Yang Z. Wei X. Pan Y. *et al.* A new risk factor indicator for papillary thyroid cancer based on immune infiltration. *Cell Death & Differentiation.* 2021, 12 (51):1-14
- 27) Kuo C. Liu T. Yang P. *et al.* Characteristics of lymphocyte-infiltrating papillary thyroid cancer. *Journal of Cancer Research and Practice.* 2017, (4):95-99
- 28) Varricchi G. Loffredo S. Marone G. *et al.* The Immune Landscape of Thyroid Cancer in the Context of Immune Checkpoint Inhibition. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019, 20(3934):1-31
- 29) Menicali E. Guzzetti M. Morelli S. *et al.* Immune Landscape of Thyroid Cancers: New Insights. *Frontiers in Endocrinology.* 2021, (11)63786:1-14
- 30) Imam S. Paparodis R. Sharma D. *et al.* Lymphocytic profiling in thyroid cancer provides clues for failure of tumor immunity. 2014, 21(3):505-516
- 31) Villgalin D. Santos R. Romaldini J. Is diffuse and peritumoral lymphocyte infiltration in Papillary thyroid cancer a marker of good prognosis?. *J. Endocrinol. Invest.* 2011, (34):403-408

- 32) Jeong J. Kim H. Lee C. *et al.* Coexistence of Chronic Lymphocytic Thyroiditis with Papillary Thyroid Carcinoma: Clinical Manifestation and Prognostic Outcome. *J Korean Med Sci.* 2012, (27):883-889
- 33) Dobrinja C. Makovac P. Pastoricchio M. *et al.* Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid carcinoma. Impact on presentation, management, and outcome. *International Journal of Surgery.* 2016, (28):70-74
- 34) Borowczyk M. Janicki A. Dworacki G. *et al.* Decreased staging of differentiated thyroid cancer in patients with chronic lymphocytic Thyroiditis. *Journal of Endocrinological Investigation.* 2019, (42):45-52
- 35) Córdova H. Asociación del grado de infiltrado linfocitario en la glándula tiroides y la evolución de los pacientes con cáncer papilar [Tesis doctoral]. México: Universidad Nacional Autónoma de México. 2017. Recuperado a partir de: <http://132.248.9.195/ptd2016/agosto/0748471/Index.html>
- 36) Aydogän B. Bahcecioglu A. Yüksel S. *et al.* The Association of Histologically Proven Chronic Lymphocytic Thyroiditis with Clinicopathological Features, Lymph Node Metastasis, and Recurrence Rates of Differentiated Thyroid Cancer. *Endocrine Pathology.* 2021;32(2):280-287
- 37) Gupta S. Patel A. Folstad A. *et al.* Infiltration of Differentiated Thyroid Carcinoma by Proliferating Lymphocytes Is Associated with Improved Disease-Free Survival for Children and Young Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2001, (86):1346-1354
- 38) Babli S. Payne R. Mitmaker E. *et al.* Effects of Chronic Lymphocytic Thyroiditis on the Clinicopathological Features of Papillary Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J.* 2018;7:95–101
- 39) James R. Immunologic Aspects of Thyroid Follicular Neoplasms. *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management.* 2000. Springer
- 40) Kimura H. Yamashita S. Namba H. *et al.* Interleukin-1 inhibits human thyroid carcinoma cell growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:596

- 41) Foa R. Guarini A. Gansbacher B. IL2 treatment for cancer: from biology to gene therapy. *Br J. Cancer* 1992; 66:992
- 42) Cunha L. Morari E. Guihen A. *et al.* Infiltration of a mixture of immune cells may be related to good prognosis in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology*. 2012, 77, 918–925
- 43) Shi Y. Parhar R. Zou M. *et al.* Gene Therapy of Anaplastic Thyroid Carcinoma with a Single-Chain Interleukin-12 Fusion Protein. *Hum Gene Ther*. 2003, 14(18):1741–51
- 44) Parhar R. Zou M. Al-Mohanna F. *et al.* IL-12 immunotherapy of BrafV^{600E}-induced papillary thyroid cancer in a mouse model. *Lab Investig*. 2016, 96(1):89–97

ANEXOS

ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



“CURSO CLÍNICO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES DE ACUERDO CON EL INFILTRADO LINFOCITARIO HISTOPATOLÓGICO”

No. CÓDIGO DEL SUJETO

DATOS GENERALES				SOMATOMETRÍA					
SEXO				AL DIAGNÓSTICO			ACTUAL		
EDAD DEL DIAGNÓSTICO				VALOR	P	DE	VALOR	P	DE
TIEMPO DE EVOLUCIÓN				PESO (KG)			PESO (KG)		
PERIODO DE SEGUIMIENTO				TALLA (CM)			TALLA (CM)		
No. DE CIRUGÍAS				IMC			IMC		
DOSIS ACUMULADA DE ¹³¹ I									
ESTADIO PUBERAL	<input type="checkbox"/> Prepúber		<input type="checkbox"/> Púber						
ANTECEDENTE Rt CABEZA/CUELLO	<input type="checkbox"/> Si		<input type="checkbox"/> No						

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS						
TAMAÑO DEL TUMOR						
VARIEDAD HISTOPATOLÓGICA	<input type="checkbox"/> Microcarcinoma			<input type="checkbox"/> Con estroma fibroso/parecido a fascitis		
	<input type="checkbox"/> Encapsulado			<input type="checkbox"/> Sólido/trabecular		
	<input type="checkbox"/> Folicular			<input type="checkbox"/> Células oncocíticas		
	<input type="checkbox"/> Esclerosante difusa			<input type="checkbox"/> Células fusiformes		
	<input type="checkbox"/> Células altas			<input type="checkbox"/> Células claras		
	<input type="checkbox"/> Columnar			<input type="checkbox"/> Parecido a Warthin		
	<input type="checkbox"/> Morular/cribiforme			<input type="checkbox"/> Combinado		
	<input type="checkbox"/> Células en tachuela			<input type="checkbox"/> Sin especificar		
INVASIÓN VASCULAR	RUPTURA CAPSULAR	EXTENSIÓN EXTRATIROIDEA	METÁSTASIS			
<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Ganglios linfáticos <input type="checkbox"/> Pulmón <input type="checkbox"/> Sin metástasis <input type="checkbox"/> Otro: _____		Número de ganglios _____	
MARGEN QUIRÚRGICO	ESTADIO TNM		RIESGO ATA			
<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo	<input type="checkbox"/> Estadio I <input type="checkbox"/> Estadio II		<input type="checkbox"/> _____ Riesgo bajo: <input type="checkbox"/> _____ Riesgo intermedio: <input type="checkbox"/> Riesgo alto: _____			
INFILTRADO LINFOCITARIO : PORCENTAJE _____						
<input type="checkbox"/> Intratumoral	<input type="checkbox"/> Peritumoral	<input type="checkbox"/> Difuso (intra y peritumoral)			<input type="checkbox"/> Ausente	

TIPO DE EVOLUCIÓN		
<input type="checkbox"/> Recurrencia	<input type="checkbox"/> Persistencia	<input type="checkbox"/> Libre de enfermedad

CARACTERÍSTICAS QUIRÚRGICAS

FECHA	TIPO DE CIRUGÍA	HALLAZGOS

CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO

FECHA	DOSIS ¹³¹ I	NIVEL DE TIROGLOBULINA	NIVEL DE ANTICUERPOS ANTI -TIROGLOBULINA	NIVEL DE TSH

ESTUDIOS DE IMAGEN

ACTIVIDAD TUMORAL		
<input type="checkbox"/> Si		<input type="checkbox"/> No
IDENTIFICACIÓN POR		
<input type="checkbox"/> Rastreo	<input type="checkbox"/> Ultrasonografía	<input type="checkbox"/> Tomografía
HALLAZGOS DE METÁSTASIS		
<input type="checkbox"/> Locorregional	<input type="checkbox"/> Pulmonar	<input type="checkbox"/> Otra ubicación: _____