



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO FACULTAD DE
MEDICINA**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

**“CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS Y CLÍNICAS
DE LAS ESTIRPES AGRESIVAS
EN CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES”**

FOLIO: F-2011-3601-199

TESIS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
ENDOCRINOLOGÍA**

QUE PRESENTA

DR. JOSE CARLOS AMEZCUA MARTINEZ

TUTOR PRINCIPAL:

DRA IRMA HERNANDEZ GARCIA

CO-ASESORES:

DR LUIS GUILLERMO CASTELLANOS PALLARES

DR. MOISÉS MERCADO ATRI

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

DRA. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA.



MÉXICO, D.F.

Febrero 2012



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI
DR BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ

**“CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS Y CLÍNICAS
DE LAS ESTIRPES AGRESIVAS
EN CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES”**

FOLIO: F-2011-3601-199

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN

ENDOCRINOLOGÍA

QUE PRESENTA

DR JOSE CARLOS AMEZCUA MARTINEZ

DRA IRMA HERNANDEZ GARCIA

MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA. H E CMN SIGLO XXI.

DR LUIS GUILLERMO CASTELLANOS PALLARES

MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA. H E CMN SIGLO XXI.

DR MOISES MERCADO ATRI

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA. H E CMN SIGLO XXI

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA. H E CMN SIGLO XXI

DRA. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA. H E CMN SIGLO XXI

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2012



Instituto Mexicano del Seguro Social

Dirección de Prestaciones Médicas

Unidad de Atención Médica

Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Unidad Médica de Alta Especialidad

“Dr. Bernardo Sepúlveda”

Centro Médico Nacional “Siglo XXI”

Departamento de Endocrinología

Título Del Proyecto

“CARACTERISTICAS PATOLOGICAS Y CLINICAS DE LAS ESTIRPES AGRESIVAS EN CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES”

Folio: F 2011-3601-199

TESIS

para obtener el título de Especialidad en Endocrinología

Presenta

DR JOSE CARLOS AMEZCUA MARTINEZ

TUTOR PRINCIPAL

DRA IRMA HERNANDEZ GARCIA

CO-ASESORES

DR LUIS GUILLERMO CASTELLANOS PALLARES

DR MOISES MERCADO ATRI

DRA GUADALUPE VARGAS ORTEGA

DRA CLAUDIA RAMIREZ RENTERIA

México DF

Febrero 2012

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

“CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LAS ESTIRPES AGRESIVAS EN CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES”

ALUMNO

Dr. José Carlos Amezcua Martínez

Residente de 6o. Año de Endocrinología, Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Irma Hernández García

Médico Endocrinólogo y Biólogo de la Reproducción.
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional
“Siglo XXI”. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Co-Asesores

Dr. Luis Guillermo Castellanos Pallares

Médico Especialista en Patología
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional
“Siglo XXI”. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. Moisés Mercado Atri

Médico Internista y Endocrinólogo.
Jefe del Servicio de Endocrinología. Hospital de
Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. Guadalupe Vargas Ortega

Médico Endocrinólogo y Biólogo de la Reproducción.
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional
“Siglo XXI”. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. Claudia Ramírez Rentería

Médica Adscrita al Servicio de Endocrinología.
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional
“Siglo XXI”. Instituto Mexicano del Seguro Social.

DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN S XXI

DRA. IRMA HERNANDEZ GARCIA

ASESOR RESPONSABLE
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN S XXI

ASESORES

DR LUIS GUILLERMO CASTELLANOS PALLARES
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN S XXI

DR. MOISES MERCADO ATRI
ASESOR
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN S XXI

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
ASESOR
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN S XXI

DRA. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA
ASESOR
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN S XXI

AGRADECIMIENTOS:

A Dios infinitamente todo.

A mis padres José y Margarita su incondicional y perenne apoyo.

A mis hermanos su increíble amistad.

A mis mentores a quienes los llevaré conmigo.

A la institución que me formó y a quien me debo.

José Carlos

INDICE

	Página.
INDICE	8
RESUMEN	9
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEA	16
JUSTIFICACIÓN	17
OBJETIVO GENERAL	18
HIPOTESIS	19
MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS	20
Diseño del estudio	20
Variables de interés	22
Análisis estadístico	27
Recursos humanos, físicos y financieros	28
Aspectos éticos	29
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	30
RESULTADOS	31
ANALISIS RESULTADOS	41
DISCUSION	41
COMENTARIOS HISTOPATOLOGICOS	44
CONCLUSIONES	45
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	46
ANEXOS	48

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: 3 Suroeste.

Unidad de adscripción: HE UMAE CMN SXXI.

Asesor: Dra. Irma Hernández García

Matrícula: 10456708

Autor: Apellido Paterno: Amezcua Materno: Martínez

Nombre: José Carlos

Matrícula: 99163345

Especialidad: Endocrinología

Graduación: 28/02/2012

No de registro: F-2011-3601-199.

Título de la tesis: "CARACTERISTICAS PATOLOGICAS Y CLINICAS DE LAS ESTIRPES AGRESIVAS EN CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES"

RESUMEN

Antecedentes científicos: La variedad clásica del cáncer de tiroides representa el 85% de los cánceres de tiroides. Las formas agresivas, 15-20%, las cuales han sido reconocidas en diversos estudios clínicos, como cánceres asociados a peor pronóstico. Han sido identificadas al menos cinco variantes agresivas derivadas de cáncer papilar diferenciado de tiroides, con mayor prevalencia como son el insular, esclerosante difuso, de células altas, de células columnares y una variedad alterna denominada "pobremente diferenciado", las cuales presentan mayor persistencia y recurrencia de enfermedad. Actualmente el tratamiento quirúrgico y ablativo del cáncer de tiroides es homogéneo sin discriminar una variante clásica de una agresiva. El porcentaje de recurrencia y persistencia descrito en la actualidad está documentado únicamente para la variedad clásica.

Objetivo general: Realizar un análisis descriptivo de las características histopatológicas y clínicas de las variedades agresivas de cáncer diferenciado de tiroides, así como determinar el porcentaje de persistencia y recurrencia de enfermedad.

Material y métodos. Diseño descriptivo, transversal y retroproyectivo.

Métodos: Se revisaron los expedientes clínicos y la base de datos de los pacientes de la clínica de cáncer de tiroides del departamento de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI IMSS, México. Se incluyeron 28 pacientes con Diagnóstico de cáncer de tiroides variedad agresiva. Se revisaron las laminillas y bloques de parafina por un segundo patólogo, para describir las características histopatológicas de los tumores. Se analizaron el tratamiento quirúrgico y con radioyodo inicial y se estudio el seguimiento de los pacientes por medio de la determinación de la tiroglobulina estimulada (nivel de tiroglobulina endógena medida cuando la TSH fue igual o mayor de 30 uUI/ml), USG de cuello u otros métodos de imagen y/o reporte de patología, definiendo con estos persistencia y recurrencia de enfermedad.

Análisis estadístico: Se utilizo estadística descriptiva acorde a la distribución de las variables. En caso de variables cuantitativas continuas se utilizó media \pm SD o mediana y rango intercuartílico. Para la asociación de las variables cuantitativas se uso la prueba t de student o U de Mann-Withney. Para la comparación de proporciones se utilizó Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Se consideró una P estadísticamente significativa de \leq 0.05.

Resultados: La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 54.7 años (DE \pm 17.1 años) , media 51 años, mínimo de 21 y máximo de 81 años. La distribución por género se observó un predominio de sexo femenino. El hallazgo más frecuente fue el nódulo palpable que se presentó en más de un 75% de los pacientes. El tiempo de seguimiento de esta cohorte fue de 5.5 \pm 3.5 años. (mínimo 1 año y máximo 15 años).. La mayoría de los casos fueron tratados mediante TT + DSC representando el 60% de los casos .La variante agresiva más común correspondió al cáncer de células altas. La dosis inicial de 131I fue de 150mCi (100-200). La mediana de la dosis acumulada de radioyodo en los pacientes fue de 200 mCi (100-800). El sitio más frecuente de positividad del Rastreo corporal tardío fue el lecho quirúrgico en el 17% de los casos. La tiroglobulina estimulada al año se encontró con una mediana de 0.90 ng/ml (Rangos 0.5-1982). 9 pacientes (36%) tuvieron persistencia bioquímica de la enfermedad evaluada al año posterior a la ablación con radioyodo. La recurrencia se observó en el 66% de los casos en un promedio de 4.6 años.

Conclusiones: Las variante agresiva más común fue la variante de células altas. Un 36% de los casos presentaron enfermedad persistente al año de la ablación con radioyodo y dos terceras partes de la población estudiada presentó recurrencia de la enfermedad a un promedio de 4.6 años. No se observó una asociación entre el tamaño tumoral, el índice de mitosis y necrosis con la persistencia de la enfermedad.

Palabras Clave: 1) Variedad Agresiva 2) Cáncer Papilar de Tiroides 3) Persistencia
4) Recurrencia 5) Mitosis 6) Necrosis

Páginas: 42 Ilustraciones:

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de

Estudio: _____

ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

El cáncer diferenciado de tiroides es la neoplasia maligna más frecuente con la que se enfrenta un endocrinólogo en cualquier parte del mundo.

La incidencia ha incrementado en todos los países, en USA aumentó en 2.4 veces llegando a tener una prevalencia de 2.7-7.9 casos por cada 100 mil habitantes de 1990 a 2001. En México durante este mismo tiempo, según el Registro Nacional de Neoplasias Malignas correspondió a la 8va neoplasia en mujeres. (3)

La variedad clásica del cáncer de tiroides representa el 85% de los cánceres de esta glándula. Las formas agresivas corresponden al 15-20%. Estas han sido reconocidas en diversos estudios clínicos, como cánceres asociados a mal pronóstico. Existen diversos reportes de casos en los que este se describe con base en las características macroscópicas del tumor (tamaño, extensión extratiroidea y metástasis al momento del diagnóstico). En cuanto a la recurrencia ésta se ha descrito en cáncer diferenciado de tiroides hasta en más de 50% de los casos en los primeros 5 años de seguimiento y 75% en los primeros 10 años (1). Aún no se ha descrito el porcentaje de recurrencia o persistencia de enfermedad, en cada una de las variedades agresivas.

Esta agresividad ha sido descrita en al menos cinco variantes derivadas de cáncer papilar de tiroides (CPT), con mayor prevalencia (tabla 1) como son: insular, esclerosante difuso, de células altas, de células columnares y una variedad alterna denominada “pobrementemente diferenciada” que se emplea cuando no existe predominio mayoritario de alguno de los componentes anteriormente mencionados y que de acuerdo Mazzaferri se refiere al grupo de neoplasias foliculares que son intermedios entre diferenciado e indiferenciado (anaplásico) ambos en términos de comportamiento biológico y apariencia histológica (1), con un mejor pronóstico para los pobrementemente diferenciados que para los indiferenciados. De acuerdo al

estudio de Volante et al. (9), los principales factores que determinan el pronóstico de los pacientes con tumores pobremente diferenciados son: el índice mitótico, la edad y la necrosis.

Tabla 1. DISTRIBUCION PORCENTUAL DE CARCINOMA DE TIROIDES

Papilar clásico diferenciado 80%

Variantes Agresivas: 15-20%

Papilar Células Altas 5%

Papilar Células Columnares 1%

Papilar Esclerosante Difuso 5%

Papilar insular difuso 2%

Pobremente diferenciado 5-10%

En forma aislada podemos describir cada una de las variantes cuando existe un predominio en las características histológicas, de lo contrario algunos autores los describen dentro del grupo de carcinomas pobremente diferenciados, al no predominar con más de 50% de la celularidad.

Aquellos pobremente diferenciados de esta categoría corresponde el insular.

El carcinoma insular es la variante mejor definida dentro del grupo de tumores pobremente diferenciados, corresponde al 2% , frecuentemente concentran radioyodo, y su pronóstico es menos favorable que los tumores bien diferenciados(1).

Existen otras variantes agresivas bien diferenciadas del CPT relativamente raros como lo son las variantes de células altas y de células columnares, consideradas por algunos autores como subtipos del carcinoma pobremente diferenciado.

En el caso de la variante de células altas, se mantiene la arquitectura y las características citológicas del CPT clásico, pero se agrega que las células tienen abundante citoplasma oxifílico y se describen hasta dos veces más altas que anchas, se requiere al menos un 70% de éste componente en el tumor observado para considerarlo como de células altas (1).

Esta variante constituye el 5% de todos los cánceres de tiroides, su diagnóstico se realiza en promedio a los 52 años y predomina en mujeres. Capta radioyodo en forma adecuada y sintetiza tiroglobulina al punto de esta ser útil como marcador después de la ablación del remanente tumoral.

Tiene peor pronóstico que la variedad clásica, su tamaño, la extensión extratiroidea y las metástasis ganglionares y distantes son más comunes en esta entidad.

En el caso de otra variante como lo es el carcinoma papilar de células columnares se ha documentado una frecuencia de 1%. Se caracteriza por tener células elongadas con escaso citoplasma y que carece de las características nucleares del carcinoma papilar. El núcleo muestra un núcleo notablemente estratificado. Esta variante puede coexistir con otros tipos de diferenciación habiendo variantes combinadas con componente de células altas.

El criterio es presentar un 70% para diagnosticarlo como variante de células columnares. La edad promedio al diagnóstico es de 47 años, con predominio del sexo femenino, concentran radioyodo en forma suficiente para ser visibles y sintetizan tiroglobulina suficiente para emplearlo como marcador posterior a la ablación. El pronóstico depende de la etapa al momento del diagnóstico, la mayoría de las series describen metástasis al momento del diagnóstico.

El esclerosante difuso es otra de las variantes agresivas del carcinoma papilar diferenciado de tiroides.

Representa el 5% de éstos, histológicamente lo caracteriza una esclerosis extensa, infiltración linfocítica y cuerpos de psammoma. La mayoría de los reportes lo identifican como una

presentación en edad pediátrica en 20% de los casos; esta estirpe concentra radioyodo, sintetiza tiroglobulina al mismo grado que la forma clásica de carcinoma bien diferenciado. La mayoría de los reportes lo clasifica como muy agresivo debido a la extensión extratiroidea y /o metástasis al momento del diagnóstico. Sin embargo, tratado en forma oportuna puede responder en forma similar a la forma clásica.

El tratamiento establecido del cáncer de Tiroides es la tiroidectomía total y la ablación del remanente tumoral con radioyodo. El seguimiento de esta enfermedad se realiza con la medición de la tiroglobulina estimulada (TgE) y estudios de imagen para la localización de tejido tumoral. La combinación de ambos estudios permiten establecer la persistencia o recurrencia de la enfermedad.

La medición de tiroglobulina (Tg), dentro del seguimiento de los distintos cánceres de tiroides realza importancia dado que es el indicador más específico de persistencia de enfermedad, sin embargo su especificidad no alcanza el 100% requiriendo de otros estudios como el USG para mejorar la interpretación diagnóstica. (Tabla 2)

Se ha estandarizado que elevaciones mayores a 2 ng/dL de Tg después del tratamiento quirúrgico y ablativo, como persistencia de actividad tumoral. Desafortunadamente el valor predictivo positivo va de 42 a 53% cuando se mide en forma estimulada una toma aislada durante seguimiento. Este VPP puede aumentar conforme se realizan mediciones seriadas hasta 83%.

Aún así la medición de Tg puede fallar para detectar actividad tumoral, requiriendo acompañarse de ultrasonografía el cual de acuerdo a Pacini y cols. Eleva el VPP a 100%.

Es importante mencionar que el valor predictivo negativo para Tg estimulada como marcador de inactividad en cualquiera de la variantes de cáncer de tiroides es alrededor de 99%.

Uno de los inconvenientes es la presencia de Ac contra Tg presentes en el 25% de CDT, los cuales contribuyen a los falsos negativos en la medición de Tg.

A continuación se describen el VPP de Tiroglobulina (Tg) y Ultrasonido (US).

Tabla 2

Valor Predictivo Positivo de Tg y US en el seguimiento de CPT

Tg estimulada una medición postQx y post ¹³¹I	42-53%
Tg estimulada mediciones seriadas	83%
US + Tg estimulada	100%

Los ensayos de alta sensibilidad como los inmunométricos (IRMA, radioinmunometric assays) pueden detectar hasta 0.03-0.8ng/ml, el cual se encuentra disponible ahora en varios centros, recomendándose que las mediciones sean en un solo laboratorio para evitar variaciones interensayo.

En la actualidad se han reportado poco informes en la literatura médica con respecto al pronóstico y comportamiento de las variedades agresivas. El reporte de casos más extenso es el reportado por Wenig y colaboradores en 1998 (14) en donde reporta 16 casos de variedad de cáncer de células columnares, en los que el porcentaje de pacientes libres de enfermedad fue de 88% a 6 años, en este reporte concluyen que las características de esta variedad tienen poco significado pronóstico cuando se toma en cuenta el estadio de la enfermedad sin especificar el porcentaje de recurrencia. Por otra parte en la revisión de Ringel (16) reporta 24 pacientes con cáncer variedad columnar en los que concluye en que existe un pronóstico

semejante a la variedad de células columnares, sin embargo no incluye conceptos de recurrencia ni porcentaje de pacientes libres de enfermedad.

Aún y cuando estas revisiones son puntos de referencia importantes, no existen series que identifiquen y correlacionen las diferencias existentes entre el comportamiento de una variedad agresiva con respecto de la forma clásica, ni sus porcentajes de recurrencia o años libres de enfermedad, que permitan establecer con mayor precisión el pronóstico de una variante agresiva desde su primera evaluación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las variedades agresivas de CDT representan 15-20% de cáncer de tiroides, a pesar de éste alto porcentaje, existe poca información de este grupo de neoplasias. En general son consideradas que tienen un mal pronóstico, sin embargo no se conoce el porcentaje de pacientes que tienen persistencia de enfermedad , solo hay reportes de casos que muestran una mayor recurrencia. Derivado de lo anterior resulta útil y relevante para la evaluación del clínico conocer las características del tumor que permitan establecer en forma temprana el pronóstico en base a las características histopatológicas del tumor, los niveles de tiroglobulina estimulada, los estudios de imagen y la respuesta al radioyodo. Así como conocer la persistencia y recurrencia de la enfermedad en este grupo de variantes agresivas.

JUSTIFICACIÓN:

Actualmente el tratamiento del cáncer de tiroides es homogéneo sin discriminar una variante clásica de una agresiva. El porcentaje de recurrencia descrito en la actualidad está documentado únicamente para la variedad clásica.

Debido a lo anterior es importante describir las características histopatológicas como clínicas de las variedades agresivas que permitan definir tanto el porcentaje de persistencia como de recurrencia de la enfermedad y una vez con ello establecer un pronóstico que permita modificar la conducta terapéutica en forma más intensa desde la primera consulta en el caso de las variedades agresivas de cáncer de tiroides.

El conocimiento del comportamiento clínico de una variedad agresiva como de las diferencias clínicas existentes entre las diferentes variedades, y con la variedad clásica ayudará a establecer el seguimiento adecuado de estos pacientes así como un tratamiento apropiado.

OBJETIVO GENERAL:

Describir las características histopatológicas, bioquímicas y evolución clínica de las variantes agresivas del cáncer diferenciado de tiroides.

Objetivo Secundario: establecer el porcentaje de persistencia y recurrencia de la enfermedad de las principales variedades agresivas de cáncer de tiroides en el departamento de Endocrinología del H.E. CMN SXXI.

HIPÓTESIS

Los pacientes con cáncer de tiroides en alguna de sus variedades agresivas presentan mayor persistencia o recurrencia de la enfermedad.

PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

Diseño: descriptivo, transversal y retroprolectivo.

Métodos:

Se revisarán los expedientes clínicos, así como las hojas de seguimiento de los pacientes vigentes en consulta de la Clínica de Tiroides, del departamento de Endocrinología de Hospital de especialidades CMN SXXI IMSS, México. Para ello se identificarán las variedades agresivas que cumplan con los criterios de inclusión que se describen a continuación.

Criterios de Inclusión: Se incluirán aquellos pacientes de ambos géneros, mayores de 18 años, pertenecientes a Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico previo de cáncer de tiroides en alguna de sus variedades agresivas (células altas, columnares, esclerosante difuso, insular difuso o pobremente diferenciado), tratados con tiroidectomía total y ablación con radioyodo, que cuenten en su expediente con la información necesaria como tipo de cirugía, reporte histopatológico (diagnosticados por patología realizada con tinción de HE y analizado en el servicio de patología del hospital) y seguimiento mediante datos clínicos (concentrado de datos de la consulta), radiológico (rastreo corporal tardío post-radioyodo, US, Rx de Torác, TAC, PET-CT), estudio histopatológico definitivo, tiroglobulina estimulada y anticuerpos antitiroglobulina.

Criterios de no inclusión: Pacientes con cáncer de tiroides y datos incompletos en su reporte histopatológico así como reportes o tratamientos realizados en otro centro hospitalario.

Criterios de eliminación: Se excluirán pacientes durante su seguimiento presenten anticuerpos antitiroglobulina positivos o aquellos que no cuenten con los bloques de parafina y laminillas para ser reevaluados por un segundo patólogo.

Se estudiarán los criterios histopatológicos del tumor, la evolución clínica y bioquímica mediante la medición de tiroglobulina estimulada y estudios de imagen y de patología. Evaluando la persistencia y recurrencia de la enfermedad, así como los años libres de enfermedad posterior al tratamiento.

Se buscará en cada uno de los expedientes reportes de ultrasonido, de TSH y Tg. Los bloques de parafina de variedades agresivas serán revisados por un solo patólogo. Una vez identificados, y reportados los hallazgos de patología, los datos se concentrarán para compararlos clasificarlos acorde a la clasificación de TNM (anexo 2) y en base a la clasificación de riesgo de recurrencia de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union against Cancer (UICC) publicado en las guías de American Thyroid Association 2009. (anexo 3 y 5).

Riesgo de Recurrencia CDT

Bajo: los pacientes tienen: 1) sin metástasis 2) tumor macroscópico resecado 3) sin invasión locoregional 4) variedad no agresiva ni invasión vascular 5) sin captación de radioyodo fuera de lecho tiroideo.

Intermedio: presentan cualquiera de 1) invasión microscópica en tejido peritiroideo 2) metástasis cervicales o captación de radioyodo fuera lecho tiroideo postablación 3) variedad agresiva o invasión vascular.

Alto: 1) invasión macroscópica 2) resección incompleta 3) metástasis 4) tiroglobulinemia

VARIABLES DE INTERES

- 1) Variable independiente: Variantes agresivas del cáncer diferenciado de tiroides.
- 2) Variable dependiente: porcentaje de recurrencia y persistencia de enfermedad.

Descripción de variables:

Nombre de Variable: Edad

Tipo de Variable: Cuantitativa

Escala de medición: Continua

Unidad de medición: Años

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo

Definición operacional: Número de años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de estudio

Nombre de Variable: Sexo

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Mujer/Hombre

Definición conceptual: Individuos de la misma especie que comparten características reproductivas comunes.

Definición operacional: Individuos de la misma especie que comparten características reproductivas comunes,

fenotípicamente desarrollados como masculino o femenino.

Nombre de Variable: Tiroidectomía

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Unidad de medición: si/no

Definición conceptual: Extirpación quirúrgica de glándula Tiroides

Definición operacional: Extirpación quirúrgica de glándula Tiroides con fines terapéuticos, la cual puede acompañarse de disección de la parte anterior y caras laterales de cuello.

Nombre de Variable: Rastreo corporal tardío

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de medición: nominal dicotómica

Unidad de medición: Positivo/Negativo

Definición conceptual:

- a- Estudio de imagen de tiroides que emplea radiotrazador captado por la glándula para evaluar su estado funcional o actividad de tejido tumoral.

Definición operacional:

- a- Rastreo corporal total tardío positivo: gammagrama con yodo 131 entre días 5 y 7 posterior a la administración de dosis ablativa y con área de captación evidente en lecho quirúrgico o en metástasis.
- b- Rastreo corporal total tardío negativo: gammagrama con yodo 131 entre días 5 y 7 posterior a la administración de dosis ablativa y con ausencia de captación evidente en lecho quirúrgico o en metástasis.

Nombre de Variable: Tiroglobulina estimulada

Tipo de Variable: Cuantitativa

Escala de medición: Continua

Unidad de medición: $\mu\text{IU/ml}$

Definición conceptual:

Globulina sintetizada en la célula folicular indicativa de tejido tiroideo regulada bajo estimulación de Tirotropina.

Definición operacional:

a- Tiroglobulina estimulada: Tiroglobulina medida bajo estímulo de TSH endógena (igual o mayor de 30 μ IU/ml). Nos indica la presencia de tejido tumoral tiroideo.

Nombre de Variable: Variante agresiva

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de medición: Ordinal

Unidad de medición: a) Esclerosante difuso, b) Insular, c) Células altas, d) Columnar

Definición conceptual: estirpe histológica del cáncer de tiroides asociada a mayor recurrencia y mortalidad.

Definición operacional: estirpe histológica del cáncer de tiroides, a diferencia de patrón clásico, presenta mayor

invasión vascular, invasión a tejidos extratiroideos, aumento en mitosis y necrosis celular.

Nombre de Variable: Actividad tumoral

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Sí/No

Definición conceptual y operacional: Niveles de tiroglobulina estimulada superiores a 2.5ng/ml y estudio de

imagen positivos al año del tratamiento quirúrgico y ablativo con I131 y con evidencia por estudios de imagen de

actividad tumoral (USG de cuello, Rastreo diagnóstico, Rx Tórax, TAC de tórax, RMN tórax o PET-CT)

Nombre de Variable: Libre de Enfermedad

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Unidad de medición: Sí/No

Definición conceptual y operacional: Niveles de Tiroglobulina Estimulada (TgE) <2.0ng / ml y anticuerpos anti Tg

negativos, paciente sin evidencia de tejido tumoral funcional corroborado por estudios bioquímicos, clínicos y de imagen.

Nombre de Variable: persistencia de enfermedad

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Sí/No

Definición conceptual: paciente con actividad tumoral desde primera evaluación (al año posterior a tratamiento

quirúrgico y ablativo).

Definición operacional: paciente postoperado de tiroidectomía total y ablación con radioyodo con evidencia de

actividad tumoral por elevación tiroglobulina estimulada o ultrasonido positivo desde la primera consulta posterior

al tratamiento.

Nombre de Variable: Recurrencia de enfermedad

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Sí/No

Definición conceptual: Niveles de Tiroglobulina Estimulada (TgE) >2.0ng / ml y anticuerpos anti Tg negativos.

Evidencia de actividad tumoral posterior a período libre de enfermedad

Definición operacional: Paciente postoperado de tiroidectomía total y ablación con radioyodo con evidencia de

actividad tumoral por elevación de tiroglobulina estimulada y evidencia estructural clínica o por imagen después de

haber cursado con al menos una medición tiroglobulina estimulada o ultrasonido negativos.

Nombre de Variable: Anticuerpos antitiroglobulina

Tipo de Variable: Cuantitativa

Escala de medición: continua

Unidad de medición: UI/ml

Definición conceptual: anticuerpo dirigido contra tiroglobulina cuya presencia mayor al rango de referencia indica

interferencia con resultado de TgE

Definición operacional: valores dentro del rango de referencia se consideran negativos, y por tanto se considerará

válida la medición de tiroglobulina.

Nombre de Variable: ultrasonido

Tipo de Variable: cualitativo

Escala de medición: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Positivo o negativo

Definición conceptual: presencia de adenopatías o ganglios sugerentes de actividad tumoral.

Definición operacional:

- a- Ultrasonido positivo: ultrasonido de cuello con mapeo ganglionar en el que se indentifica presencia de ganglios o tejido sospechoso de malignidad.

- b- Ultrasonido negativo: ultrasonido de cuello con mapeo ganglionar en el que se no se indentifican ganglios ni tejido sospechoso de malignidad.

Análisis estadístico:

Se utilizará estadística descriptiva acorde a la distribución de las variables. En caso de variables cuantitativas continuas se utilizará media \pm SD o mediana y rango intercuartílico. Para la asociación de las variables cuantitativas se empleará la prueba t de student o U de Mann-Withney. Para la comparación de proporciones se utilizará Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Se considerará una P estadísticamente significativa de \leq 0.05

RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS.

Se dispondrá de material de cómputo y papelería proporcionado por los investigadores.

No se requieren insumos adicionales.

Asignación de actividades:

Investigador principal:

Dr. José Carlos Amezcua Martínez.....Elaboración y presentación de proyecto

Investigadores asociados

Dra Irma Hernández García.....Tutor de tesis y coordinador de proyecto.

Dr. Luis Guillermo Castellanos Pallares.....Patólogo revisor y co-asesor de proyecto.

Dr Moisés Mercado Atri.....Coordinador general de proyecto.

Co-asesores

Dra Guadalupe Vargas Ortega

Dra Claudia Ramírez Rentería

ASPECTOS ÉTICOS

Debido a que se trata de un estudio descriptivo, en el que se analizan los datos del expediente clínico y patológico, se considera un estudio sin riesgo según la ley General de Salud. Sin embargo solicitaremos una carta de consentimiento a los participantes para que estén enterados del estudio. Se solicitará la validación del proyecto por el comité de ética del hospital sede.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Abril 11	Abr 11	May 11	MAy 11	Jun 11	Jun 11	Jul 11	Ago 11	Ago 11	
CONCEPCION DE LA IDEA		*								
INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA		*	*	*	*	*	*	*	*	
ESTRUCTURA DE PROYECTO		*	*	*	*				*	
REDACCION DE PROTOCOLO			*							
CORRECCION DE PROTOCOLO				*	*	*	*	*	*	
PRESENTACION AL COMITÉ								*	*	
REVISION EXPEDIENTES					*				*	
ANALISIS ESTADISTICO						*			*	
INTERPRETACION DE RESULTADOS							*		*	
REDACCION DE CONCLUSIONES								*	*	
DIFUSION DE RESULTADOS									*	

RESULTADOS

De los 28 pacientes captados como variantes agresivas, se excluyeron del estudio tres pacientes,(uno por reportarse como tumor de células de Hürtle, otro por ser anaplásico y el tercero por no contar con suficiente información), quedando un total de 25 pacientes.

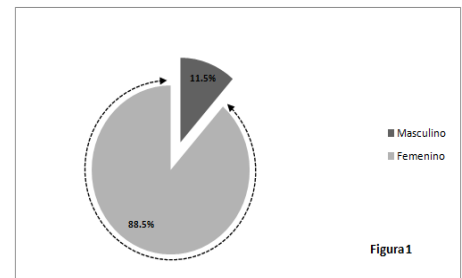
La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 54.7 años (DE± 17.1 años) , media 51 años, mínimo de 21 y máximo de 81 años.

En cuanto a la distribución por género, la mayoría fue del sexo femenino 88.5% (n-22). (Tab 1 y Fig 1.)

Tabla 1 y Figura 1.- Distribución por género.

Distribución por género		
Descripción	Frecuencia	%
Masculino	3	11.5%
Femenino	22	88.5%
Total	25	100%

Tabla 1



El tiempo de seguimiento de esta cohorte fue de 5.5 ± 3.5 años. (mínimo 1 año y máximo 15 años).

En cuanto a la presentación de los síntomas iniciales al momento del diagnóstico, no difirieron de lo reportado a nivel mundial. El hallazgo más frecuente fue el nódulo palpable que se presentó en más de un 75% de los pacientes. (Tabla 1a)

Tabla 1ª .- Síntomas iniciales

Síntoma	Frecuencia	%
Nódulo palpable	20	76.9%
Disfonía	6	23.1%
Hallazgo incidental	5	19.2%
Crecimiento rápido	2	7.7%
Disfagia	1	3.8%

En la tabla 1ª se observa la distribución porcentual del síntoma inicial al momento del diagnóstico.

Hallazgos bioquímicos: La tiroglobulina estimulada al año se encontró con una mediana de 0.90 ng/ml (Rangos 0.5-1982).

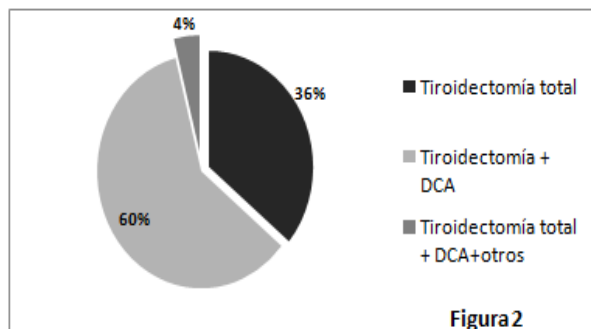
Tratamiento inicial.

La mayoría de los casos fueron tratados mediante Tiroidectomía total (TT) + Disección de compartimento anterior (DCA) representando el 60% de los casos. A un paciente se le realizó disección de compartimentos laterales desde la primera cirugía. (Tabla 2 y Fig 2)

Tabla 2 y Figura 2.- Tipo de cirugía.

Tipo de cirugía		
Descripción	Frecuencia	%
Tiroidectomía total	9	36%
Tiroidectomía + DCA	15	60%
Tiroidectomía total + DCA+otros	1	4%
Total	25	100%

Tabla 2



En la Tabla 2 y figura 2 se observa la distribución porcentual de Tiroidectomía Total (TT), Disección de Compartimento Anterior (DCA) y otros en los que se incluye disección de cadenas ganglionares laterales de cuello.

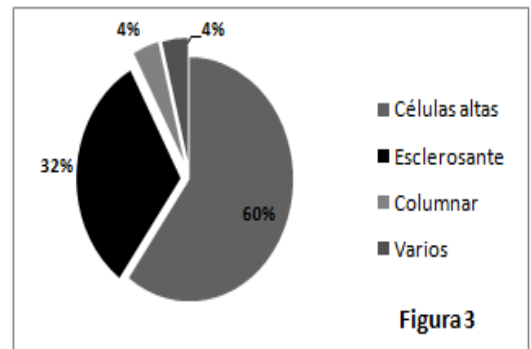
Características histopatológicas.

Los resultados de la segunda evaluación de las laminillas y bloques de parafina, confirmaron el diagnóstico de alguna de las variantes agresivas en todos los casos. La variante de células altas fue la más común representando el 60 % de los casos, posteriormente la variante esclerosante con el 32% de los casos y finalmente con un 4% correspondió a la variante columnar y varios respectivamente. (Tabla 3 y Fig 3)

Tabla 3 y Figura 3.- Reporte Histopatológico.

Reporte Histopatológico		
Descripción	Frecuencia	%
Células altas	15	60%
Esclerosante	8	32%
Columnar	1	4%
Varios	1	4%
Total	25	100%

Tabla 3



En la Tabla 3 y Figura 3 se muestra la distribución porcentual acorde a la estirpe histopatológica.

En los reportados como varios tipos histopatológicos en un solo tumor: uno fue anaplásico + columnar,

otros dos fueron eliminados del estudio por no contar con los criterios de inclusión mencionados sin embargo

presentaban formas mixtas como papilar + células altas y otro papilar + células altas+ folicular, lo cual muestra la

poca diferenciación que tienen estos tumores.

El tratamiento con yodo radioactivo se realizó dentro de los primeros meses después de la TT en su mayoría al primer mes después de cirugía, (promedio 2.1 meses), hubo un paciente con 52 meses, el cual se diagnosticó en otra unidad.

La dosis inicial de ¹³¹I fue de 150mCi (100-200).

La mediana de la dosis acumulada de radioyodo en los pacientes fue de 200 mCi (100-800).

En cuanto al Rastreo Corporal Tardío:

De los 4 pacientes con Rastreo corporal tardío negativo, todos tenían enfermedad persistente.

En uno de ellos se documentó la realización de TAC con material de contraste yodado previo a recibir la dosis ablativa de radioyodo.

(Tabla 4 y Fig 4.) De los cuales 21% mostraron captación.

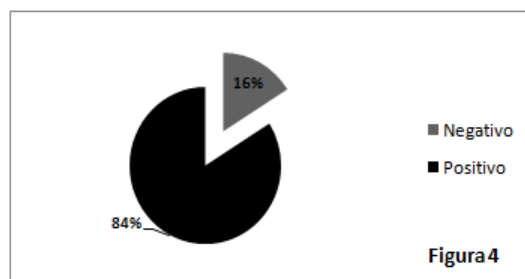
De los 4 pacientes con Rastreo Corporal tardío, tres coinciden con persistencia de la enfermedad, uno se

documentó haber recibido iodo en estudio tomográfico contratado previo a gammagrama tardío. (Tabla 4 y Fig 4)

Tabla 4 y Figura 4.- Rastreo Corporal Tardío.

Rastreo Corporal Tardío		
Descripción	Frecuencia	%
Negativo	4	16%
Positivo	21	84%
Total	25	100%

Tabla 4



En la Tabla 4 y Figura 4 se muestra el resultado del rastreo corporal tardío. El porcentaje de negativos corresponde a los estudios en los que no se observó captación del radioisótopo.

El sitio más frecuente de positividad del Rastreo tardío fue el lecho quirúrgico en el 17% de los casos. El estudio se realizó un mes después de la ablación, siendo en más de 2/3 partes en el lecho quirúrgico de la tiroidectomía.

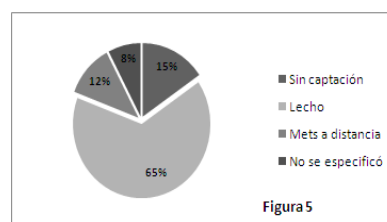
Hubo dos pacientes en los que no se encontró el estudio y sólo se describió la positividad. En la Tabla 5 y Figura 5 se

muestran el sitio en el que fue positivo del Rastreo Corporal Tardío (RCT) por orden de frecuencias.

Tabla 5 y Figura 5.-Sitio de positividad de Rastreo tardío.

Sitio positividad Rastreo Corporal Tardío		
Descripción	Frecuencia	%
Sin captación	4	15%
Lecho	17	65%
Mets a distancia	3	12%
No se especificó	2	8%
Total	26	100%

Tabla 5

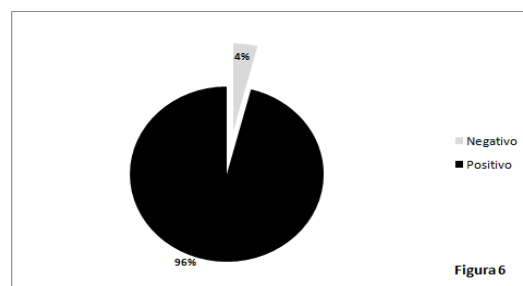


En las gráficas anteriores se muestran el Rastreo Corporal tardío en porcentajes

Tabla 6 y Figura 6.- Ultrasonido al año de tratamiento.

Ultrasonido al año de tratamiento		
Descripción	Frecuencia	%
Negativo	1	4%
Positivo	24	96%
Total	25	100%

Tabla 6

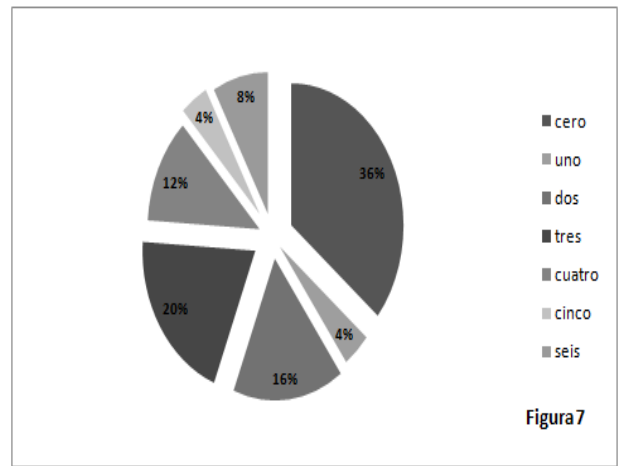


En la Tabla 6 y Figura 6 se muestra el porcentaje de pacientes que cuentan con ultrasonido de cuello al año de tratamiento. Un paciente reportado en esta gráfica como negativo se le realizó al año y medio de tratamiento por tratarse de paciente foráneo.

Tabla 7 y Figura 7.-Tipo de hallazgo Ultrasonográfico.

Sitio de positividad del US		
Descripción	Frecuencia	%
0	9	36%
1	1	4%
2	4	16%
3	5	20%
4	3	12%
5	1	4%
6	2	8%
Total	25	100%

Tabla 7



En la Tabla 7 y Figura 7 se reporta la frecuencia y tipo de hallazgos ultrasonográficos.

Nomenclatura: positividad (P)

P Gánglio yugular (1)

P Adenopatías (2)

P Gánglio inflam unilateral (3)

P Gáng Bilateral (4)

P paracarotideo bilat (5)

P Adenopatías bilat (6)

N negativo: (0)

En cuanto al tipo de hallazgo reportado se encontró la misma cantidad de casos con gánglios inflamatorios considerados como benignos y los gánglios sospechosos de malignidad. En la gráfica y tabla 8 puede observarse esta distribución.

Tabla 8 y Figura 8.-Hallazgos por US

Hallazgos de USG		
Descripción	Frecuencia	%
Negativo	9	36%
Ganglios inflamatorios	8	32%
Ganglios sospechosos	8	32%
Total	25	100%

Tabla 8

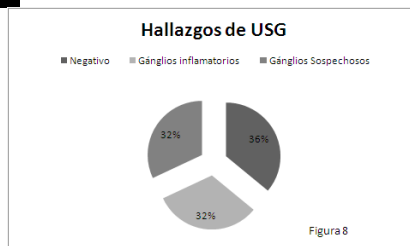


Tabla 8 y figura 8 muestran los reportes más frecuentes de US al año de tratamiento.

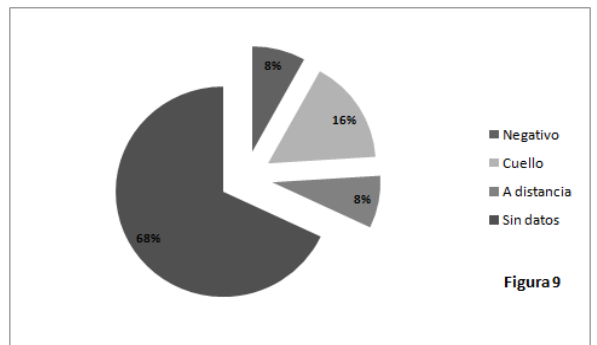
Por su parte, todo paciente con evidencia de actividad tumoral, documentada en forma bioquímica y por US no se le realizó estudio tomográfico, en la Tabla y Figura 9 se muestran los sitios de positividad de los pacientes que requirieron TAC.

Del total de pacientes 8 fueron positivos, 2 negativos y 17 no se les realizó por no requerirlo, después de haber sido positivos bioquímicamente y por Us. Los sitios a distancia fueron mediastino y pulmón.

Tabla 9 y Figura 9.-Sitio de positividad por TAC.

Positividad_TAC		
Descripción	Frecuencia	%
Negativo	2	8%
Cuello	4	16%
A distancia	2	8%
Sin datos	17	68%
Total	25	100%

Tabla 9

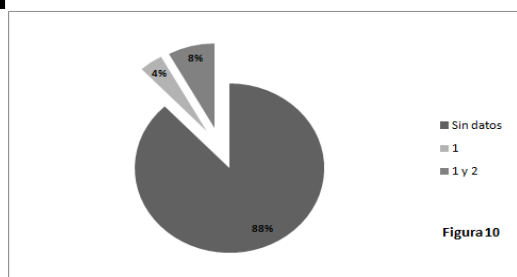


En la Tabla 9 y Figura 9 se muestran la distribución porcentual y frecuencia de positividad por Tomografía Axial Computada (TAC). Del total de pacientes 17 no se les realizó estudio después de haber sido positivos bioquímicamente y por Us. Los sitios a distancia fueron mediastino y pulmón.

Tabla 10 y Figura 10.-Sitio de positividad por PET

Positividad_PET		
Descripción	Frecuencia	%
Sin datos	22	88%
1	1	4%
1 y 2	2	8%
Total	25	100%

Tabla 10



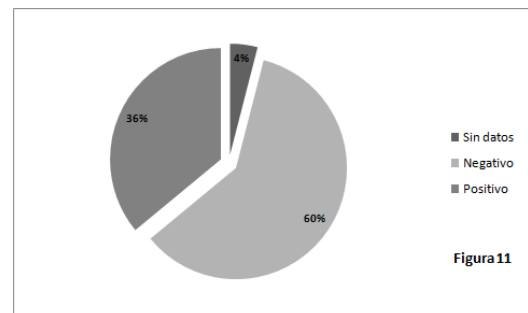
En la Tabla y Figura 10 se muestra el sitio de positividad por Tomografía por Emisión de Positrones (PET). Nomenclatura: PET positivo cuello (1), PET positivo en tórax (2). A 22 pacientes no se solicitó estudio al mostrar actividad bioquímica e imágenes positivas en lecho quirúrgico o TAC positiva.

Persistencia de Enfermedad

De los 25 casos estudiados, 9 de ellos (36%) presentaron datos de persistencia de la enfermedad al año de la dosis ablativa de radioyodo. Ver tabla 11 y grafica 11

Persistente de enfermedad		
Descripción	Frecuencia	%
Sin datos	1	4%
Negativo	15	60%
Positivo	9	36%
Total	25	100%

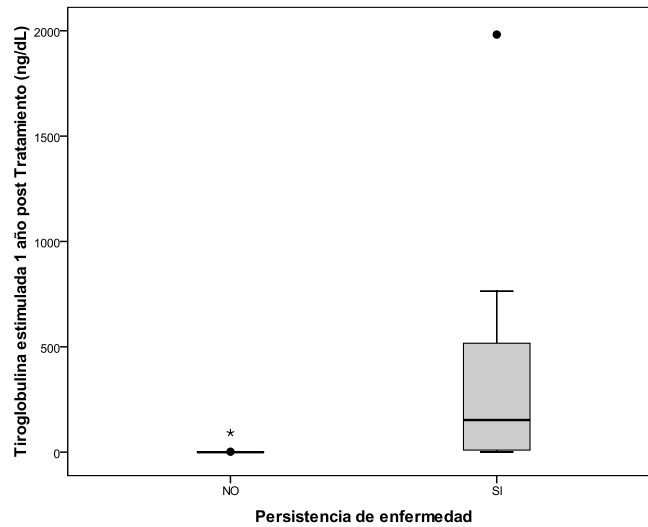
Tabla 11



Al analizar a los pacientes en persistentes y no persistentes, se observaron diferencias significativas en cuanto a las cifras de Tg, que resultaron ser mayores en el grupo con enfermedad persistente, al igual que la dosis requerida de radioyodo. Ver tabla 12.

Tabla 12

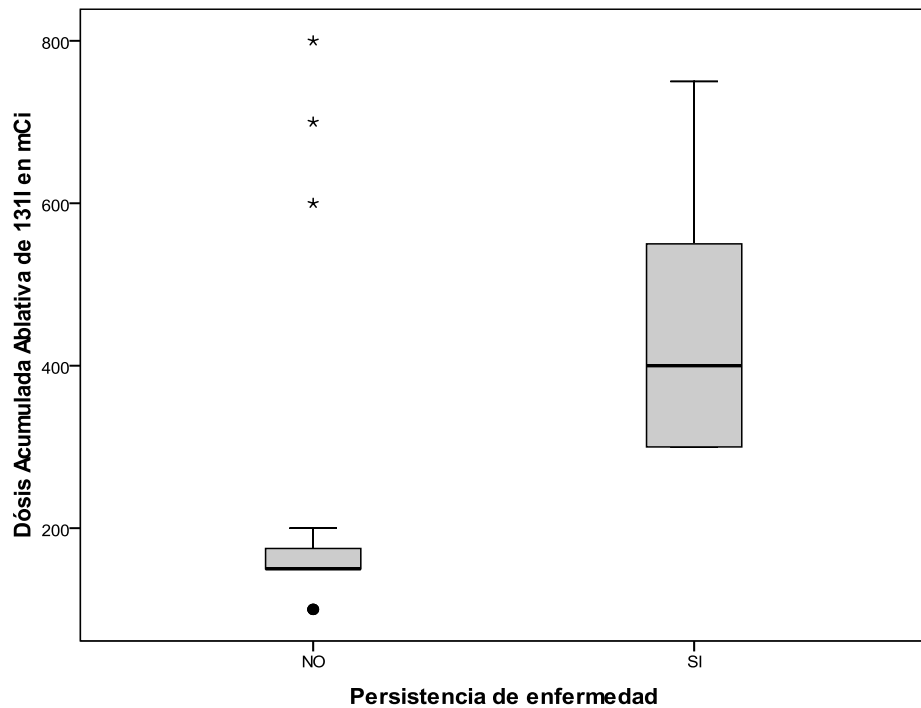
Variable	Persistentes	No persistentes	P
Tiroglobulina al año de tratamiento (ng/ml)	152.60 (1-1982)	0.23 (0-92)	<0.001
Años libres de enfermedad	0	5.3± 4.3	<0.001
Dosis acumulada de ¹³¹ I (mCi)	400 (300- 750)	150 (100-800)	0.008



Se debe recordar que aunque estos pacientes pueden considerarse no persistentes, en el seguimiento pueden considerarse recurrentes por algún otro medio, por lo que los niveles de tiroglobulina iniciales pueden encontrarse altos sin que se evidencie actividad tumoral por otro medio en la primera evaluación o por el contrario, en el grupo de persistentes, determinar una tiroglobulina baja al año pero se demostró actividad tumoral por otro método.

1. No hubo diferencias al dividir por edades de riesgo al diagnóstico (pacientes menores de 20 o mayores de 40 años al diagnóstico)
2. Tampoco hubo diferencias entre los tumores mayores de 4 cm al diagnóstico o los menores
3. Sin embargo, al separarlos entre tumores menores de un cm y mayores de 1 cm (microcarcinomas vs tumores aparentes clínicamente) encontramos las siguientes diferencias (que son obvias por el tamaño tumoral):

Variable	Tumores < 1cm(N=5)	Tumores >1 cm (N=21)	p
Hallazgo incidental	66.7%	10%	0.018
Nódulo palpable	0%	90%	0.001



Se debe recordar que aunque estos pacientes pueden considerarse no persistentes, en el seguimiento pueden considerarse recurrentes por algún otro medio, por lo que los niveles de tiroglobulina iniciales pueden encontrarse altos sin que se evidencie actividad tumoral por otro medio en la primera evaluación o por el contrario, en el grupo de persistentes, determinar una tiroglobulina baja al año pero se demostró actividad tumoral por otro método..

4. No hubo diferencias al dividir por edades de riesgo al diagnóstico (pacientes menores de 20 o mayores de 40 años al diagnóstico)
5. Tampoco hubo diferencias entre los tumores mayores de 4 cm al diagnóstico o los menores
6. Sin embargo, al separarlos entre tumores menores de un cm y mayores de 1 cm (microcarcinomas vs tumores aparentes clínicamente) encontramos las siguientes diferencias (que son obvias por el tamaño tumoral):

Variable	Tumores < 1cm(N=5)	Tumores >1 cm (N=21)	p
Hallazgo incidental	66.7%	10%	0.018
Nódulo palpable	0%	90%	0.001

DISCUSION.

Los resultados obtenidos nos confirma la mayor prevalencia registrada en sexo femenino reportada en otras series del mundo. Existen reportes de evidencia al respecto pues se ha encontrado receptores estrógenicos en la células tiroideas tanto alfa como beta derivados de células del carcinoma tiroideo humano HTC-TSHr, las variaciones en las concentraciones séricas durante el ciclo menstrual, durante la menopausia, durante el embarazo y con la administración exógena todos ellos estimulan la proliferación del tejido tiroideo al aumentar la expresión de ciclina D1, la cual juega un papel importante en la regulación del ciclo celular G1 a S y la señalización transmembrana.(30)

El tiempo de seguimiento de esta cohorte fue relativamente corto 5.5 ± 3.5 años, sin embargo en este tiempo se pudieron evaluar, la persistencia de la enfermedad al año del tratamiento inicial, que resultó ser alta ya que una tercera parte de la población estudiada presentó datos de actividad tumoral.

También encontramos un número elevado de tumores incidentales .

En series de casos más grandes como la de Wenig (13) se reportó como síntoma inicial un nódulo asintomático, sin embargo el tamaño mínimo que reporta fue de 1.5cm, en nuestro estudio encontramos que las variedades agresivas se encontraron incluso como microcarcinomas, los cuales por su tamaño menor a 1cm tampoco dieron síntomas, ni se percibía previamente como nódulos por el paciente, evolucionando totalmente desapercibido.

A

diferencia de otros reportes en que no se reportan incidentalomas, encontramos gran porcentaje de ellos.

En relación a la variante agresiva predominante, nuestro estudio encontró a la estirpe agresiva de células altas como la más común, similar a lo reportado por Jalisi et al.(16). Otras series reportan una prevalencia igual para las variedades de células altas y esclerosante. (1)

Al evaluar la persistencia de la enfermedad en nuestra población, encontramos que una tercera parte de los pacientes (36%) la presentaron. Tal persistencia no tuvo relación con el tipo de cirugía realizada, ni con el porcentaje de mitosis o necrosis, pero si se relacionó con el estadio de la enfermedad.

En cuatro de los 9 pacientes con persistencia de enfermedad se encontró un tamaño tumoral, previo a cirugía, mayor de 4 cm, estadificándolos en estadios III y a los otros 5 pacientes con tumores mayores a 1cm en estadio II de TNM, todos ellos mayores de 45 años, siendo el principal factor asociado a persistencia.

La tiroglobulina estimulada al año se encontró con una mediana de 0.90 ng/ml, sin embargo al separar a los pacientes con enfermedad persistente y no persistente, se observó que los primeros tenían cifras más altas de Tg comparadas con los no persistentes. Al igual este grupo tenía menor tiempo libre de enfermedad y recibió una dosis acumulada de radioyodo mayor.

El reporte ultrasonográfico más frecuente fue de ganglios inflamatorios seguido de adenopatías consideradas como ganglios sospechosos de malignidad, también es relevante que la mayoría de pacientes no mostró ningún hallazgo en el primer reporte ultrasonográfico, por otra parte 2 de los 9 pacientes con persistencia de enfermedad bioquímica tampoco se reportaron hallazgos.

Los sitios de actividad tumoral más frecuente fueron el cuello y el pulmón.

Al comparar edad, tamaño tumoral, tipo de tumor, dosis de ¹³¹I, tiempo libre de enfermedad, años de seguimiento, se concluyó que no hubo diferencias entre hombres y mujeres, ni por tipo de variante.

Al estudiar la recurrencia observada en los pacientes con variedades agresivas, encontramos que el 66% recurrió en un promedio de 4.6 años, una recurrencia mayor a lo reportada en el cáncer papilar de tiroides clásico. Por lo anterior el seguimiento de estos pacientes debe ser

más estrecho para detectar en forma temprana la recurrencia y tratarlas oportunamente, disminuyendo así la morbilidad de esta enfermedad.

COMENTARIOS HISTOPATOLÓGICOS

Imágenes de Histopatología



Imagen 1

Imagen 1:

Muestra la pieza macroscópica de uno de los pacientes con persistencia de enfermedad con niveles de TgE al año de tratamiento superiores a 1900ng/ml

Cortesía: Dr Luis Guillermo Castellanos Pallares
Patólogo de HE CMN SXXI

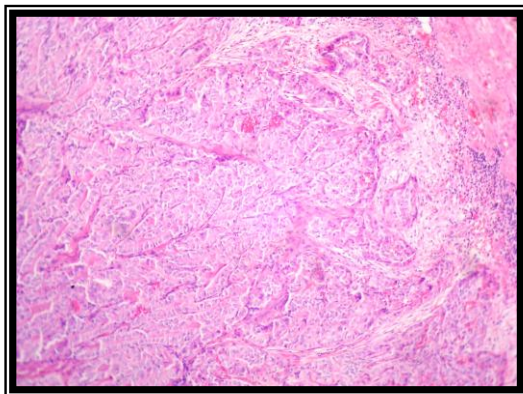


Imagen 2

Imagen 2:

Muestra la biopsia microscópica de uno de los pacientes con persistencia de enfermedad con niveles de TgE al año de tratamiento superiores a 50ng/ml. Micrografía de neoplasia papilar. Se observa el patrón de células altas.

Cortesía: Dr Luis Guillermo Castellanos Pallares
Patólogo de HE CMN SXXI

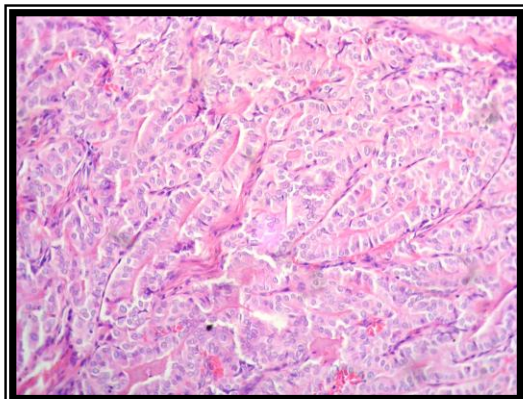


Imagen 3

Imagen 3:

Neoplasia papilar con revestimiento epitelial de células cuya altura es el doble que el ancho, de citoplasma granular fino oxifílico, núcleo de aspecto claro con cromatina marginal.

Cortesía: Dr Luis Guillermo Castellanos Pallares
Patólogo de HE CMN SXXI

CONCLUSIONES:

Las variantes agresivas del cancer diferenciado de tiroides, representan un grupo de tumores que se comportan de manera diferente, ya que tienen un mayor porcentaje hasta 36 % de enfermedad persistente, manifestada por elevaciones de Tg principalmente. El estadio inicial se relacionó con la persistencia de la enfermedad. Estos tumores también tienen un mayor índice de recurrencia en forma temprana, en este estudio el 66% de los pacientes recurrió en un promedio de 4.6 años, la recurrencia se observó en ganglios del cuello y en pulmón. Los pacientes con estos tipos de variantes tienen factores de mal pronóstico tanto de persistir con la enfermedad como de recurrencia en los primeros cinco años de seguimiento. Este grupo de pacientes debe ser vigilado de manera más estrecha para detectar en forma temprana actividad tumoral y ofrecer un tratamiento oportuno.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Amdur R, Mazzaferri E. Essentials of Thyroid Cancer Management. USA: Springer, 2000. Cap 7.3-6 pg 355-367.
2. Cooper et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid nodules and Differentiated thyroid Cancer. *Thyroid* 2009; 9(11):1-48.
3. Consenso sobre Cáncer de Tiroides de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología 2006.
4. Legakis I and Syrigos K. Recent Advances in Molecular Diagnosis of Thyroid Cancer. *Journal of Thyroid Research* 2011; pg: 1-8.
5. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la Investigación, 2da ed. México: Mc Graw Hill, 1998.
6. Patel K, et al. MUC1 plays a role in tumor maintenance in aggressive thyroid carcinomas. *Surgery* 2005; 138(6): 994–1002.
7. Pilli T, et al. Potential Utility and Limitations of Thyroid Cancer Cell Lines as Models for Studying Thyroid Cancer. *THYROID* 2009; 19(12):1333-1342.
8. Volante M, Landolfi S, Chiusa L, Palestini N, Motta M, Codegone A, et al. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients. *Cancer* 2004; 100 (5): 950-7.
9. Mark L. Urken. Prognosis and Management of Invasive Well-differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer. *Otolaryngol Clin N Am* 2010; (43): 301–28.
10. Neff RL, and Farrar Ww. Anaplastic Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; (37): 525–538.
11. Albores-Saavedra J and Wu J. The Many Faces and Mimics of Papillary Thyroid Carcinoma. *Endocrine Pathology* 2006; (17): 1-18.
12. Price D, Wong R, Randolph G. Invasive Thyroid Cancer. *Otolaryngol Clin N Am* 2008; (41): 1155-68.
13. Wenig et al. Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: a clinicopathologic study of 16 cases. *Cancer* 1998; (82): 740-53.
14. Machens A, Holzhausen HJ, Lautenschläger C, Dralle H. The tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: a multivariate analysis of clinical risk factors. *Langenbecks Arch Surg.* 2004;389(4):278-82.
15. Ringel MD, Burman KD, Shmmokler BM. Clinical aspects of miscellaneous and unusual types of thyroid cancers. En: Wartofsky L, editor. *Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management.* Totowa: Human Press; 2000. p. 421-51
16. Jalisi S, Ainsworth T, and LaValley M. Prognostic Outcomes of Tall Cell Variant Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. *Journal of Thyroid Research* 2010; 1:1-4
17. Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. *Cancer.* 2006;106:1286–95.
18. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:1256–64.

19. Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, et al. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer*. 2008;113:48–56.
20. Lo CY, Chan WF, Lang BH, et al. Papillary microcarcinoma: is there any difference between clinically overt and occult tumors? *World J Surg*. 2006;30:759–66
21. Ghossein R. Update to the College of American Pathologists Reporting on Thyroid Carcinomas. *Head and Neck Pathol* (2009) 3:86–93.
22. González A, Darias R, Pereyra F and Rodríguez R. Carcinoma insular de tiroides. Presentación de dos casos. *Endocrinol Nutr* 2003;50(3):114-1
23. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C eds. Pathology and genetics of tumors of endocrine organs. World Health Organization classification of tumors. Lyon: IARC Press 2004.
24. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:1256–64.
25. Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, et al. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer*. 2008;113:48–56.
26. Carcangiu ML. Thyroid. In: Mills SE, editor. *Histology for pathologists*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2007. p. 1129–48.
27. Rosai J, LiVolsi VA, Sobrinho-Simoes M, et al. Renaming papillary microcarcinoma of the thyroid gland: the porto proposal. *Int J Surg Pathol*. 2003;11:249–51.
28. Asklen LA, LiVolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2000;88:1902–8.
29. Jervis P, González B, Vargas G y Mercado M. Importancia de las elevaciones moderadas en la tiroglobulina estimulada en la identificación de persistencia de carcinoma papilar de tiroides. *Gaceta Médica de México*. 2011;147:12-6.
30. Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, Adamns E and Derwahl M. Estrogen Promotes Growth of Human Thyroid Tumor Cell by Different Molecular Mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1072-77.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACION CLINICA

LUGAR Y FECHA: México DF a _____ de _____ de 2011

Por medio de la presente acepto participar en protocolo de investigación titulado:

CARACTERISTICAS PATOLOGICAS Y CLINICAS DE ESTIRPES AGRESIVAS EN CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CNIC con el número: _____

El objetivo del estudio es: Describir las características patológicas y clínicas de las variedades agresivas del cáncer diferenciado de tiroides y compararlas con la variedad clásica.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: proporcionar una muestra de sangre para medición de Tiroglobulina como parte del seguimiento de la enfermedad que permita establecer con mayor precisión el pronóstico de la misma, lo cual implica la suspensión de la levotiroxina y los síntomas de propios de hipotiroidismo con cansancio intenso, fatiga, y/o agotamiento.

El investigador responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder a cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el instituto.

El investigador responsable me ha dado seguridades de que no se me notificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Clasificación TNM de la AJCC/UICC (6ª edición)	
<p>T1: Tumor ≤ 2 cm en su diámetro mayor, limitado a la tiroides T2: Tumor > 2 cm, pero ≤ 4 cm, en su diámetro mayor, limitado a la tiroides T3: Tumor > 4 cm en su diámetro mayor limitado a la tiroides o cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima (extensión a músculo estemotiroideo o tejidos blandos peritiroideos) T4a: Tumor de cualquier tamaño con extensión mas allá de la cápsula tiroidea que invade tejidos blandos, laringe, tráquea, esófago, o el nervio laríngeo recurrente. T4b: Tumor que invade la fascia prevertebral o rodea la carótida o a los vasos mediastinales N1a: Metástasis en el nivel VI (ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos) N1b: Metástasis ganglionares cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales o mediastinales superiores M1: Metástasis a distancia</p>	
Menores de 45 años	Mayores de 45 años
<p>Estadio I: Cualquier T, cualquier N, M0 Estadio II: Cualquier T, cualquier N, M1</p>	<p>Estadio I: T1, N0, M0 Estadio II: T2, N0, M0 Estadio III: T3, N0, M0 T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0 Estadio IVA: T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, M0 T4a, N1b, M0 Estadio IVB: T4b, cualquier N, M0 Estadio IVC: Cualquier T, cualquier N, M1</p>

Anexo 3

Grupos de riesgo del Carcinoma diferenciado de tiroides.

Grupo de riesgo	Características
Muy bajo	<ul style="list-style-type: none"> * Paciente de cualquier edad, con neoplasia unifocal ≤ 1 cm * Sin microinvasión vascular o capsular ni a tejidos peritiroideos o a ganglios y sin metástasis a distancia * Con resección quirúrgica completa * De estirpe histológica no agresiva * Sin historia familiar de cáncer papilar ni personal de radiación en cuello
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> * Paciente de cualquier edad, con neoplasia > 1 cm y ≤ 4 cm o multifocal * Sin microinvasión capsular o vascular ni a tejidos peritiroideos o a ganglios y sin metástasis a distancia * Con resección quirúrgica completa * De estirpe histológica no agresiva
Alto	<ul style="list-style-type: none"> * Paciente de cualquier edad, con una o más de las siguientes características <ul style="list-style-type: none"> • Tumor > 4 cm • Invasión extratiroidea o vascular • Estirpe histológica agresiva • Metástasis ganglionares o a distancia • Resección quirúrgica incompleta (tiroidectomía menor a la total o casi total y/o tumor remanente)

Anexo 4

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

PACIENTE No.	Biopsia No. %demitosis/necrosis	Tiroglobulina	US	Gammaograma Tardío Captación +/-	Dosis Acumulada Ablativa	No. de Cirugías Cuello

Anexo 5

Estratificación para riesgo de recurrencia de CDT, posterior a cirugía, sugerido por la Asociación Americana de Tiroides 2009.

Riesgo de Recurrencia CDT

Bajo: los pacientes tienen: 1) sin metástasis 2) tumor macroscópico reseado 3) sin invasión locoregional 4) variedad no agresiva ni invasión vascular 5) sin captación de radioyodo fuera de lecho tiroideo.

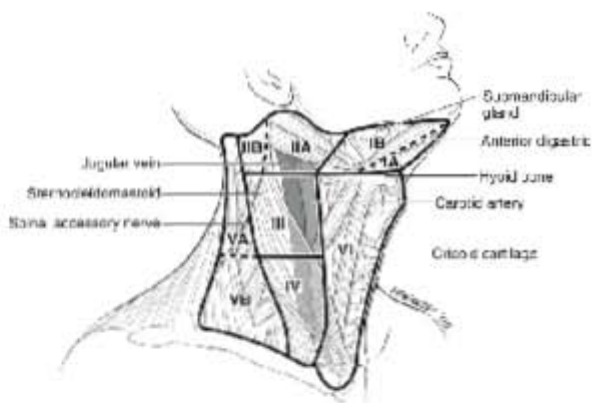
Intermedio: presentan cualquiera de 1) invasión microscópica en tejido peritiroideo 2) metástasis cervicales o captación de radioyodo fuera lecho tiroideo postablación 3) variedad agresiva o invasión vascular.

Alto: 1) invasión macroscópica 2) resección incompleta 3) metástasis 4) tiroglobulinemia

**CLINICA DE CANCER DE TIROIDES
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

DATOS DEMOGRÁFICOS									
Nombre							Fecha 1° Qx		
Afiliación							Qx HE CMN SXXI	Fecha 1° I131	
Teléfono							Dirección		
Edad							Sexo		
Originario							Residente		
Escolaridad							Ocupación		
DATOS CLÍNICOS									
Antecedentes									
Historia familiar de cáncer de tiroides							Si	No	
Historia de otros cánceres (fam / pers)							Si	No	
Enfermedad tiroidea previa							Si	No	
Exposición a radiación							Si	No	
Otros antecedentes relevantes							/		
Histopatología									
Tamaño tumoral	<4cm		≥4cm		Tipo de enfermedad		Unilateral	Bilateral	
Extensión extratiroidea	Si	No			Invasión vascular		Si	No	
Metástasis linfáticas	Si	No			Metástasis a distancia		Si	No	
Tipo de carcinoma ¹	Alto riesgo			Bajo riesgo					
Grado histológico ²	Alto grado			Bajo grado					
1. Alto riesgo: Hürthle, células altas, esclerosante difuso, insular. Bajo riesgo: encapsulado, microcarcinoma, carcinoma quístico.									
2. Alto grado: Atipia nuclear, necrosis tumoral, invasión vascular. Bajo grado: Ausencia de atipia, necrosis o invasión									
Descripción /									
Tratamiento inicial									
Tiroidectomía total	Fecha	Diseción compartimiento anterior			Fecha				
Hemitiroidectomía	Fecha	Tiroidectomía completada			Fecha				
Ablación con ¹³¹ I	Fecha	Dosis	Rastreo post ¹³¹ I						
Comentarios: /									

Nombre	UICG/RxTx		TAC		Albúmin	TSH	Tg	Coles (*)	Fecha Primer Qx	
	Meta	Res	Res	TAC					Fecha Primer **)	Resegund. Qx



Clasificación TNM de la AJCC/UICC (6ª edición)

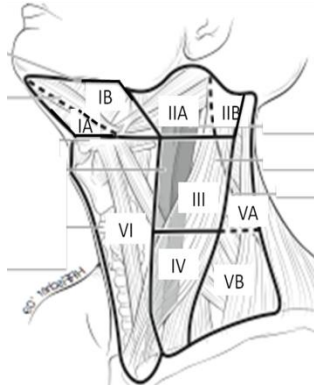
- T1:** Tumor \leq 2 cm en su diámetro mayor, limitado a la tiroides
- T2:** Tumor $>$ 2 cm, pero \leq 4 cm, en su diámetro mayor, limitado a la tiroides
- T3:** Tumor $>$ 4 cm en su diámetro mayor limitado a la tiroides o cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima (extensión a músculo esternotiroideo o tejidos blandos peritiroideos)
- T4a:** Tumor de cualquier tamaño con extensión mas allá de la cápsula tiroidea que invade tejidos blandos, laringe, tráquea, esófago, o el nervio laríngeo recurrente.
- T4b:** Tumor que invade la fascia prevertebral o rodea la carótida o a los vasos mediastinales
- N1a:** Metástasis en el nivel VI (ganglios linfáticos pretraqueales, paraatraqueales y prelaríngeos)
- N1b:** Metástasis ganglionares cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales o mediastinales superiores
- M1:** Metástasis a distancia

Menores de 45 años

- Estadio I:** Cualquier T, cualquier N, M0
- Estadio II:** Cualquier T, cualquier N, M1

Mayores de 45 años

- Estadio I:** T1, N0, M0
- Estadio II:** T2, N0, M0
- Estadio III:** T3, N0, M0
- T1, N1a, M0
- T2, N1a, M0
- T3, N1a, M0
- Estadio IVA:** T4a, N0, M0
- T4a, N1a, M0
- T1, N1b, M0
- T2, N1b, M0
- T3, N1b, M0
- T4a, N1b, M0
- Estadio IVB:** T4b, cualquier N, M0
- Estadio IVC:** Cualquier T, cualquier N, M1



Al año ± 4 meses

	US cuello(+) (-) (incierto: ej ganglios inflamatorios)	Tg estimulada (TSH > 30) ng/mL
Otros estudios (γγ , TAC, RNM, PET):		
Persistencia de AT: Si: (TgE > 0.5 ng/mL) No: (TgE <0.5 ng/mL + US negativo)		

Persistencia de enfermedad (Tg+, US u otros +)

Disección selectiva: Si fecha: / /	Radioyodo dosis: mCi, DA: mCi
No razones (ej comorbilidades):	

Muy bajo riesgo ()

Paciente de cualquier edad, con neoplasia unifocal ≤ 1 cm, sin microinvasión vascular o capsular ni a tejidos peritiroideos o a ganglios, sin metástasis a distancia, con resección quirúrgica completa, de estirpe histológica no agresiva, sin historia familiar de cáncer papilar ni personal de radiación en cuello.

Bajo riesgo ()

Paciente de cualquier edad, con neoplasia > 1 cm y ≤ 4 cm o multifocal, con o sin metástasis a ganglios locales, sin invasión a cápsula ni a tejidos peritiroideos y sin metástasis a distancia, con resección quirúrgica completa, de estirpe histológica no agresiva.

Riesgo alto ()

Pacientes de cualquier edad, con una o más de las siguientes características: neoplasia > 4 cm, invasión extratiroidea o vascular, estirpe histológica agresiva, metástasis ganglionares o a distancia, resección quirúrgica incompleta (tiroidectomía menor a la total o casi total y/o tumor remanente).