



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
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”

**COMPORTAMIENTO DE LA CONCENTRACIÓN DE TIROGLOBULINA
EN PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES CON
ENFERMEDAD PERSISTENTE, EN UNA COHORTE DE LA CLÍNICA
DE CÁNCER TIROIDES DE LA UMAE CMN XXI.**

T E S I S

QUE PRESENTA:

DRA. DULCE CYNTHIA FRAIRE GONZÁLEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN

ENDOCRINOLOGÍA

ASESOR: **DRA. IRMA HERNÁNDEZ GARCÍA**

DRA CLAUDIA RAMÍREZ RENTERIA

DR. ALEX FRANCISCO HERNÁNDEZ MARTÍNEZ



México, D. F. Febrero de 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DOCTORA
DIANA G. MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**MOISES MERCADO ATRÍ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DRA. IRMA HERNÁNDEZ GARCÍA
ENDOCRINÓLOGA
BIÓLOGA DE LA REPRODUCCIÓN
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DR. ALEX FRANCISCO HERNÁNDEZ MARTÍNEZ
MÉDICO INTERNISTA
ENDOCRINÓLOGO
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DRA CLAUDIA RAMÍREZ RENTERIA
ENDOCRINÓLOGA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI, D.F. SUR

FECHA 13/12/2012

DRA. IRMA HERNÁNDEZ GARCÍA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**COMPORTAMIENTO DE LA CONCENTRACIÓN DE TIROGLOBULINA EN PACIENTES CON
CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES CON ENFERMEDAD PERSISTENTE, EN UNA
COHORTE DE LA CLÍNICA DE CANCER TIROIDES DE LA UMAE CMN XXI**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, 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 U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2012-3601-215

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD Y SEGURIDAD SOCIAL



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

IMSS

Delegación	3 Suroeste	Unidad de Adscripción	HE Centro Médico Nacional Siglo XXI
Autor	Fraire González Dulce Fraire		
Apellido Paterno	Fraire	Materno	González
Matrícula	99389439	Especialidad	Endocrinología
Fecha Grad.	28 de Febrero de 2013	No. de Registro	2012-3601-215

Titulo de la tesis:

COMPORTAMIENTO DE LA CONCENTRACIÓN DE TIROGLOBULINA EN PACIENTES CON CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES CON ENFERMEDAD PERSISTENTE, EN UNA COHORTE DE LA CLÍNICA DE CANCER TIROIDES DE LA UMAE CMN XXI.

Antecedentes:

La persistencia del Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT) se define como la evidencia clínica, bioquímica y/o estudios de imagen sugestivos para enfermedad residual en la primera evaluación realizada entre los 6 - 12 meses post ablación con radioyodo. La medición de tiroglobulina es actualmente considerado el estándar bioquímico de seguimiento y bajo estímulo (TgE) se mejora la sensibilidad de este marcador tumoral.

Metodología:

Se obtuvo información de la base de datos para pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer diferenciado de tiroides tratados con tiroidectomía total y dosis ablativa de Iodo radiactivo de la clínica de cáncer de tiroides. Que contaran con Tg suprimida > 1 ng/ml o Tg estimulada >2ng/ml (un año después de haber recibido tratamiento primario); Evidencia clínica o imagenológica de actividad tumoral y/o reporte citológico o histopatológico positivo para CDT. Con al menos 4 mediciones anuales de TgE o TgS.

Resultados:

De los 617 pacientes que acuden a la clínica de cáncer de tiroides de nuestra unidad, se detectó persistencia de la enfermedad en 119 pacientes, lo cual corresponde a 19.8% del total de la población. Los resultados de TgE durante el seguimiento mostraron un descenso durante la evolución de la enfermedad. Se analizaron los grupos de acuerdo al tratamiento. En el primer grupo integrado por pacientes tratados con cirugía y radioyodo se observó un descenso progresivo durante su evolución, el segundo grupo representado por pacientes tratados con dosis empíricas de radioyodo mostró una disminución significativa de las concentraciones de TgE a través del tiempo y el tercer grupo constituido por pacientes que no recibieron tratamiento adicional presentaron una discreta elevación de la TgE en los dos primeros años y posteriormente se observó una disminución escasamente significativa, en relación al manejo brindado de nuestra población se dividió en grupos: en el primer grupo se presentó un descenso progresivo durante su evolución, esto secundario a manejo a base de cirugía y radioyodo. Segundo grupo de pacientes se observó la disminución significativa de los niveles de tiroglobulina a pesar de solo haber sido tratados con radioyodo. El grupo 3 se observó durante los dos primeros años niveles de tiroglobulina con ligero ascenso, y posterior una disminución escasamente significativa de los niveles de tiroglobulina.

Conclusiones:

Existe un grupo de pacientes con enfermedad persistente que logran un descenso de las concentraciones de tiroglobulina aun sin tratamiento, lo que se sugiere ampliamente la medición de tiroglobulina siempre aunado a la clínica esto como seguimiento de la enfermedad

Palabras Clave:

1) Cáncer de tiroides 2) persistencia/recurrencia de la enfermedad 3) Tiroglobulina.

Contenido.Paginas. 44 Ilustraciones: 9

(Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación Médica)

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

Agradecimientos:

*Al Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Siglo XXI.
Por todo el apoyo para que éste trabajo se llevara a cabo.*

*A mis asesoras la Dra. Irma Hernández García, Dra Claudia Ramírez Rentería, Dr
Alex Hernández Martínez por la paciencia, la enseñanza y el ejemplo.*

Dedicatoria:

A Dios .

*A mi familia, que es mi apoyo, impulso y motivación.
Soy un reflejo suyo, por lo tanto, este logro es de ustedes.*

A los pacientes, quienes son la razón de existir para los médicos

Jorge sin tí estos cuatro años hubieran sido mas difíciles de lo que ya son. Gracias;

*A todas las personas que han tocado mi vida de diferente manera contribuyendo a mi
formación personal y profesional.*

ÍNDICE

I. Resumen	1
II. Introducción	2
III. Planteamiento del problema.	9
IV. Justificación	10
V. Hipótesis	11
VI. Objetivos.	12
VII. Metodología	13
VIII. Análisis estadístico	19
IX. Aspectos éticos	20
X. Resultados	21
XI. Discusión	31
XII. Conclusiones	35
XIII. Bibliografía	36
XIV. Anexos	39

COMPORTAMIENTO DE LA CONCENTRACIÓN DE TIROGLOBULINA EN PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES CON ENFERMEDAD PERSISTENTE, EN UNA COHORTE DE LA CLÍNICA DE CÁNCER TIROIDES DE LA UMAE CMN XXI.

I. RESUMEN

Antecedentes:

La persistencia del Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT) se define como la evidencia clínica, bioquímica y/o estudios de imagen sugestivos para enfermedad residual en la primera evaluación realizada entre los 6 - 12 meses post ablación con radioyodo. La medición de tiroglobulina es actualmente considerado el estándar bioquímico de seguimiento y bajo estímulo (TgE) se mejora la sensibilidad de este marcador tumoral.

Metodología:

Se obtuvo información de la base de datos para pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer diferenciado de tiroides tratados con tiroidectomía total y dosis ablativa de Iodo radiactivo de la clínica de cáncer de tiroides. Que contaran con Tg suprimida > 1 ng/ml o Tg estimulada > 2 ng/ml (un año después de haber recibido tratamiento primario); Evidencia clínica o imagenológica de actividad tumoral y/o reporte citológico o histopatológico positivo para CDT. Con al menos 4 mediciones anuales de TgE o TgS.

Resultados:

De los 617 pacientes que acuden a la clínica de cáncer de tiroides de nuestra unidad, se detectó persistencia de la enfermedad en 119 pacientes, lo cual corresponde a 19.8% del total de la población. Los resultados de TgE durante el seguimiento mostraron un descenso durante la evolución de la enfermedad. Se analizaron los grupos de acuerdo al tratamiento. En el primer grupo integrado por pacientes tratados con cirugía y radioyodo se observó un descenso progresivo durante su evolución, el segundo grupo representado por pacientes tratados con dosis empíricas de radioyodo mostró una disminución significativa de las concentraciones de TgE a través del tiempo y el tercer grupo constituido por pacientes que no recibieron tratamiento adicional presentaron una discreta elevación de la TgE en los dos primeros años y posteriormente se observó una disminución escasamente significativa, en relación al manejo brindado de nuestra población se dividió en grupos: en el primer grupo se presentó un descenso progresivo durante su evolución, esto secundario a manejo a base de cirugía y radioyodo. Segundo grupo de pacientes se observó la disminución significativa de los niveles de tiroglobulina a pesar de solo haber sido tratados con radioyodo. El grupo 3 se observó durante los dos primeros años niveles de tiroglobulina con ligero ascenso, y posterior una disminución escasamente significativa de los niveles de tiroglobulina.

Conclusiones:

Existe un grupo de pacientes con enfermedad persistente que logran un descenso de las concentraciones de tiroglobulina aun sin tratamiento, lo que se sugiere ampliamente la medición de tiroglobulina siempre aunado a la clínica esto como seguimiento de la enfermedad.

Palabras clave: Cáncer de tiroides, persistencia/recurrencia de la enfermedad, Tiroglobulina.

II. INTRODUCCIÓN.

El cáncer de tiroides es el tumor endocrinológico maligno más frecuente. Representa aproximadamente el 1-2% de todas las neoplasias malignas. Se presenta en todas las edades, pero aproximadamente 2 de cada 3 personas diagnosticadas con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) se encuentran entre los 20 y 55 años, afecta en mayor proporción al género femenino con una relación mujer – hombre de 5.1: 2 (1).

El diagnóstico de CDT ha aumentado en los últimos años. En EUA se reporta una prevalencia de 180,000 casos y una incidencia de 16,000 casos por año (2). En México de acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas durante el año 2001 se reportó una prevalencia de 1.9 casos por 10,000 habitantes (3). En el IMSS su incidencia fue de 0.2 casos por millón al año. En la Guía Clínica realizada en 2009 por la Sociedad Mexicana de Endocrinología y Nutrición se reporta que es la sexta causa de cáncer en la mujer y en el hombre representa la vigésima tercera (4).

Esta mayor incidencia del CDT puede ser real por factores no del todo bien identificados, aunque en mucho puede ser secundaria a su detección más temprana, debido a la identificación incidental de nódulos tiroideos en ultrasonido (4).

De acuerdo a datos de la serie más grande reportada en los Estados Unidos entre 1985 y 1995 con 53,856 casos de CDT tratados, su mortalidad es menor del 10% y tiene una sobrevivida a 10 años del 93% para el carcinoma papilar de tiroides (CPT), del 85 % para el carcinoma folicular (CFT) y del 76% para el carcinoma de células de Hürthle (5).

La mayor parte de los pacientes se presentan con un nódulo tiroideo no doloroso y pruebas de función tiroidea normales. La exposición a radiación ionizante está identificada como el factor de riesgo mas importante para el desarrollo del CDT

aunque también se han mencionado otros factores tales como exposición ocupacional, hábitos dietéticos, estilo de vida, paridad y predisposición genética (4).

El CDT se subdivide en papilar (80%), folicular (10%), y carcinoma de células de Hürthle u oxifílico (3%) (6). Algunas variantes son consideradas más agresivas (células altas, esclerosante difusa, insular y columnar) (7).

La tiroidectomía total o casi total es el tratamiento de primera línea en esta neoplasia y se debe realizar siempre que sea posible por las condiciones del paciente y experiencia del cirujano. La resección completa es determinante para el desarrollo de persistencia o recurrencia. La ablación con yodo radioactivo (^{131}I) después de cirugía contribuye a eliminar el tejido residual tiroideo (generalmente 1 gr o menor) y permite su seguimiento por medición de niveles de tiroglobulina (Tg) (8) ya que ningún otro tejido puede producir esta proteína fuera de la tiroides.

Diversas variables como género, edad al momento de diagnóstico, tamaño tumoral, grado de invasión e histopatología pueden incidir en la agresividad del tratamiento inicial, el seguimiento prospectivo y permitirnos establecer un riesgo pronóstico en los paciente con CDT. La estadificación postoperatoria en cáncer de tiroides, como en otros carcinomas, es de utilidad para valorar la frecuencia e intensidad con la que se les debe dar seguimiento, sobre todo en pacientes de alto riesgo (8).

El sistema de estadificación TNM es una herramienta de estadificación útil y de aplicación universal que se emplea para predecir mortalidad. La clasificación TNM del CDT esta basada en la evaluación de tres componentes: extensión del tumor primario (T), presencia de metástasis regionales a ganglios linfáticos (N), e identificación de metástasis a distancia (M). El TNM también toma en cuenta la edad. Un pronóstico menos favorable se limita a pacientes mayores de 45 años al momento del diagnóstico. Otros sistemas de puntuación utilizados como MACIS, AGES, AMES, y EORTC2 también toman en cuenta variables como edad al

diagnóstico, el tamaño del tumor o extensión de las metástasis por región y a distancia (9).

Los sistemas de estratificación pronóstica permiten conocer el riesgo de mortalidad a mediano y largo plazo así como los factores asociados a persistencia y recurrencia de la enfermedad. En últimos años se ha renovado el interés en asignar riesgos de acuerdo a las Guías de American Thyroid Association (ATA) 2009, la cual clasifica en tres grupos de riesgos: a) Bajo riesgo: 1. paciente sin datos de metástasis local o distal, 2. Cirugía con reporte de resección completa del tumor. 3. Sin datos sugestivos de invasión a tejidos o estructuras locorregionales. 4. Con reporte Histopatológico de variantes no agresivas, sin invasión capsular. b) Riesgo intermedio: 1. Reporte quirúrgico de invasión microscópica a tejido peritiroideos. 2. Metástasis a ganglios linfáticos. 3. Variante histológica agresiva o invasión vascular. c) Alto riesgo: 1. Reporte de invasión macroscópica. 2. Resección tumoral incompleta. 3. Metástasis a distancia. 4. Tiroglobulina (8)

La American Thyroid Association (ATA) y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) indican que los pacientes con CDT deben ser reevaluados 6-12 meses después de la tiroidectomía total y la ablación con yodo radiactivo, con la finalidad de evaluar la eficacia del tratamiento inicial y para valorar su seguimiento posterior. La Oficina Europea de Consenso para el manejo de pacientes con CDT (Declaración de Consenso de ETA) también recomienda que a los 6 meses después de haber completado el tratamiento mediante examen físico, laboratorio y estudios de imagen (10).

La tiroglobulina es una glucoproteína producida exclusivamente por células foliculares, fisiológicamente dependiente de TSH. Los niveles séricos de Tg debe ser indetectable, en paciente con antecedente de tiroidectomía total y uso de ^{131}I . Por lo cual resulta un excelente marcador tumoral de la presencia de tejido tiroideo residual o neoplásico (11).

Sin embargo, un número de problemas técnicos pueden deteriorar la utilidad clínica de esta prueba. Estos problemas incluyen la falta de normalización de los métodos, falta de sensibilidad, reproducibilidad inter-ensayo, efecto Hook en la medición de concentraciones elevadas, así como la presencia de anticuerpos contra tiroglobulina (TgAb). Los anticuerpos antitiroglobulina se encuentran presentes en el 25% de los pacientes con CDT y 10% de la población general (12). Los niveles de tiroglobulina bajo estímulo de TSH (Tg Estimulada TgE) ya sea con TSH endógena o recombinante (rhTSH) han demostrado ser de utilidad en muchos casos también como marcador de este tumor.

Recurrencia de Cáncer Diferenciado de Tiroides.

La presencia de recurrencia de CDT es definida como actividad bioquímica o clínica de enfermedad (TgS >1 ng/ml y TgE >2 ng/ml y/o evidencia estructural por estudios de imagen o patología) después de un periodo aparentemente libre de esta (13). Sin embargo, aun persisten controversias sobre cual es el mejor punto de corte y método para medir este marcador. En 1994 Mazzaferri, reportó una serie de pacientes con CDT seguido por 40 años, donde detectó recurrencia en el 35% de los pacientes. En dos tercios de ellos la recurrencia se presentó durante la primera década posterior al tratamiento. La mortalidad reportada fue de 12% en presencia de enfermedad local y del 43 % en aquellos con metástasis a distancia (14).

Kloos y Mazzaferri demostraron la utilidad de la medición única de TgE con rhTSH al año para la detección de recurrencia de enfermedad en 101 pacientes con un seguimiento promedio de 3.3 años. Este estudio demostró que una TgE con rhTSH >2 ng/ml predice recurrencia aunque solo se demostró enfermedad estructural en un 45% de los casos. Y una TgE con rhTSH <0.5 ng/ml fue capaz de identificar pacientes libres de enfermedad con una probabilidad de 98% (15).

En otro estudio, reportado en el 2010 donde se estudiaron 107 pacientes seguidos al menos por 5 años, se estratificó inicialmente a los pacientes en tres grupos de acuerdo a nivel de TgE con rhTSH, grupo 1). < 0.5ng/ml, grupo 2). 0.6-

2 ng/ml y grupo 3). > 2ng/ml. Los resultados mostraron que el grupo con TgE > 2ng/ml recurrió en un 80% (16).

Es importante que las pruebas de seguimiento de cáncer de tiroides presente un alto valor predictivo negativo (VPN) ya que esto asegura tanto al paciente y al médico que el tumor ha sido erradicado, lo cual reduce el costo, la complejidad de seguimiento y permite una adecuada dosificación de levotiroxina, evitando las complicaciones de la tirotoxicosis subclínica (17).

TgE con rh-TSH indetectable (< 0.5 ng/ml) en pacientes sin anticuerpos presenta una probabilidad del 98% de encontrarse libre de enfermedad. En los cuales la terapia supresiva de TSH aparentemente es menos necesaria; con recomendación anual de Tg estimulada. Se ha demostrado que la cuantificación de la TgE (después de la cirugía y ablación con radioyodo) es de gran utilidad para identificar aquellos pacientes con enfermedad persistente cuando se consideran concentraciones ≥ 2 ng/ml (15).

Schlumberger et al, encontró un alto VPN(99%) de la medición de TgE con el retiro de hormona tiroidea y también mostró que la TgE fue detectable en el 15% de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides que no tenían evidencia de enfermedad, incluyendo a los pacientes con rastreo negativo. La importancia de la Tg estimulada ya sea por retiro hormonal o rh-TSH, junto con el ultrasonido de cuello siguen siendo la principal herramienta en el seguimiento de esta entidad (18).

Cáncer Diferenciado de tiroides, Enfermedad persistente.

La persistencia del CDT se define como la evidencia clínica, bioquímica y/o estudios de imagen sugestivos para enfermedad residual en la primera evaluación realizada entre los 6 - 12 meses post ablación con radioyodo. La medición de Tg es actualmente considerado el estándar bioquímico de seguimiento y bajo estímulo con TSH (TgE) se mejora la sensibilidad de este marcador tumoral (13).

En pocos reportes se han estudiado los factores pronósticos asociados a enfermedad persistente en CDT, uno de ellos fué reportado en el 2005 e incluyo a 148 pacientes encontrándose un riesgo de persistencia de enfermedad en un 22% y de recurrencia en 8%, de acuerdo al número de metástasis linfáticas encontradas durante la tiroidectomía total a mayor número de metástasis, mayor riesgo. En este grupo de pacientes se estableció la probabilidad de riesgo de persistencia en: Riesgo bajo (0-7%); pacientes sin metástasis ganglionares en nivel VI o menos de 5 ganglios linfáticos con metástasis, riesgo intermedio (5-21%); pacientes con menos de 10 metástasis ganglionares, tumor menor de 4 cm o menos de 3 metástasis con extensión extracapsular, riesgo alto (23-62%); aquellos con mas de 10 metástasis ganglionares, mas de 3 metástasis con extensión extracapsular o tumor menor de 4 cm y riesgo muy alto (41-93%) mas de 10 metástasis ganglionares, mas de 3 metástasis con extensión extracapsular o tumor mayor de 4 cm (19).

Toubeau, empleando rhTSH, reportó un VPP para persistencia de 42% para una TgE > 5 ng/ml y de 53% para TgE > 10 ng/ml. Asimismo, una TgE > 10 ng/ml se asoció a importante riesgo de actividad tumoral. En contraste, el VPP para actividad tumoral con concentraciones moderadamente elevadas de TgE es controversial, ya que se ha reportado que los niveles séricos de Tg pueden ser oscilantes durante el seguimiento, aunado a la baja tasa de recurrencia de la neoplasia de la mayoría de los casos. El VPP fue del 50% en los pacientes con una TgE 5-10 ng/ml y del 16,6% en los pacientes con < 5 ng /mL. Lo que sugirió que el aumento de TgE en el seguimiento es de importancia clínica a comparación de un valor de referencia (20).

El seguimiento de la cinética de la tiroglobulina no ha sido ampliamente estudiado. Dentro de los poco artículos relacionados se encuentra uno que evaluó el tiempo de doblaje del nivel de Tg en relación a pronóstico. En este se catalogó a 137 pacientes de acuerdo a tiempo de doblaje de Tg en tres grupos: <1 año , 1-3 años y > 3 años. Se observó una sobrevida en el 50% a 10 años en el grupo < 1

año, 95% en el grupo de 1-3 años y 100% en el grupo > 3 años. El doblaje de la Tg fue un fuerte predictor pronóstico en pacientes con CDT (21).

En ausencia de enfermedad estructural (citología e histopatología), los niveles de Tg siguen disminuyendo durante años después de completado el tratamiento. Esto al parecer es mas relevante en aquellos pacientes que han reducido sus valores de Tg entre 1-5 ng /mL con US de cuello negativo. Un estudio observo en 50% de los pacientes un descenso de la tiroglobulina a valores de Tg <1 ng /ml, sin tratamiento adicional (13).

En nuestro país el uso de rhTSH es poco frecuente ya que su costo es elevado y no es cubierto por la mayoría de los sistemas de salud y aseguradoras de manera rutinaria, por lo que se continúa usando la TSH endógena como estímulo para medir TgE. En este caso, los puntos de corte para definir curación, recurrencia y persistencia no se han establecido.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cual es el comportamiento de la concentración de tiroglobulina en pacientes con cancer diferenciado de tiroides con enfermedad persistente?

- ¿Cuáles son los factores clínicos e histopatológicos asociados con enfermedad persistente en pacientes con CDT?
- ¿Cuál es la proporción de pacientes con CDT persistente en los que existe evidencia estructural de enfermedad?
- ¿Cuál es el comportamiento de la tiroglobulina en pacientes con CDT persistente que fueron tratados con cirugía y radioyodo?
- ¿Cuál es el comportamiento de la tiroglobulina en pacientes con enfermedad persistente tratados unicamente con radioyodo?
- ¿Cuál es el comportamiento de la tiroglobulina en pacientes que no recibieron tratamiento para persistencia de enfermedad?

IV. JUSTIFICACIÓN

En nuestro país se cuenta con escasa información sobre cáncer de tiroides. Investigaciones recientes a nivel mundial se han enfocado al estudio de marcadores moleculares o a métodos utilizados en la detección de enfermedad recurrente con seguimiento a mediano plazo.

Con la información del último registro histopatológico de neoplasias malignas durante el 2001, existe una prevalencia de 1.9 casos por 10,000 habitantes de cáncer de tiroides.

En nuestra población el retraso en el diagnóstico contribuye a un mayor número de casos de la enfermedad en estadios más avanzados comparado con los reportes en otras poblaciones y quizá esto se relacione con un aumento en la proporción de pacientes con enfermedad persistente, después de completado el tratamiento.

La mayoría de los reportes hacen referencia al seguimiento de estos pacientes y a la detección de recurrencia de enfermedad. Son pocos los estudios que evalúan su persistencia, ya sea bioquímica, clínica o por imagen. Los pacientes con persistencia de enfermedad detectada desde la primera evaluación requieren de un seguimiento más estrecho, para detectar en forma oportuna enfermedad.

V. HIPOTESIS

H: Los niveles de tiroglobulina en pacientes con CDT enfermedad persistente descienden posterior al tratamiento con cirugía y/o radioyodo.

H: Los niveles de tiroglobulina disminuyen en pacientes con CDT enfermedad persistente que no reciben tratamiento.

VI. OBJETIVOS

- Determinar cuál es el comportamiento de la concentración de tiroglobulina en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con enfermedad persistente, en una cohorte de la clínica de cáncer tiroides de la UMAE CMN XXI

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los factores clínicos e histopatológicos asociados con enfermedad persistente en pacientes con CDT.
- Determinar la proporción de pacientes con cáncer persistente en los que existe evidencia estructural de enfermedad.
- Determinar el comportamiento de la tiroglobulina en pacientes con enfermedad persistente que fueron tratados con cirugía y radioyodo.
- Analizar el comportamiento de la tiroglobulina en pacientes con enfermedad persistente tratados únicamente con radioyodo.
- Evaluar el comportamiento de la tiroglobulina en pacientes que no recibieron tratamiento para persistencia de enfermedad.

VII. METODOLOGÍA

1. TIPO DE ESTUDIO.

Estudio de cohorte descriptivo retrospectivo.

2. UNIVERSO

- Todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer diferenciado de tiroides (papilar y folicular) tratados con tiroidectomía total y dosis ablativa de Iodo radiactivo de la clínica de cáncer de tiroides de la UMAE CMN siglo XXI, que cuenten con al menos 4 mediciones anuales de TgE o TgS.

3. VARIABLES:

I. VARIABLE PRINCIPAL

- a) Tiroglobulina en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, enfermedad persistente

TIPO DE VARIABLE. dependiente, categórica, cualitativa, nominal

DEFINICIÓN CONCEPTUAL:

Tg suprimida > 1 ng/ml o Tg estimulada > 2ng/ml (un año después de haber recibido dosis ablativa de Iodo posterior a tiroidectomía); aunado a evidencia clínica (adenopatías palpables) o imagenológica (USG de cuello, Rastreo diagnóstico, Rx Tórax, TAC de tórax, RMN tórax, PET-CT etc.) de actividad tumoral y/o Reporte citológico o histopatológico positivo para CDT.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: POSITIVO O NEGATIVO.

II. Otras Variables:

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
EDAD	Continua Categoría Independiente cuantitativa	Tiempo que ha vivido una persona.	Edad consignada en el expediente u hoja de datos al momento del diagnóstico	ANOS	Reportada en el expediente u hoja de datos
GENERO	Categoría Independiente Cualitativa dicotómica	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Género consignado em hoja de datos o expediente clínico.	NO APLICA	Reportada en el expediente u hoja de datos
VARIANTE HISTOLÓGICA	Categoría Independiente Cualitativa Dicotómica	Tipo histológico de cáncer diferenciado de tiroides reportado en el estudio histopatológico .	Agresiva. Hurtle, células altas, esclerosante difuso, insular, poco diferenciado. No agresiva. Clásica, patrón folicular.	NO APLICA	Recabado de hoja de datos o expediente clínico.
TAMAÑO DEL TUMOR	Categoría independiente cuantitativa escalar	Diámetro máximo del tumor en centímetros reportado en estudio histopatológico y/o hoja quirúrgica.	<1cm 1 a 3.9cm >4cm	CM	Recabado de hoja de datos o expediente clínico
ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN BASE A TNM	Categoría Cualitativa Dependiente Nominal	Estratificación de riesgo de recurrencia propuesta por la Asociación Europea de CDT en el 2005	Muy bajo riesgo Bajo riesgo. Alto riesgo.	No aplica	Recabado de hoja de datos o expediente clínico
RIESGO DE RECURRENCIA EN BASE A ATA	Categoría Cualitativa Dependiente	Estratificación de riesgo de recurrencia propuesto por la Sociedad Americana de CDT en 2008	Bajo Riesgo Riesgo Intermedio Alto Riesgo	No aplica	Recabado de hoja de datos o expediente clínico
NIVELES DE TIROGLOBULINA ESTIMULADA	Continua Cuantitativa Dependiente	Medición de tiroglobulina en hipotiroidismo (cuando la TSH se encuentre \geq 25mUI/ml)	<0.5 ng/ml 0.5- 2.0 ng/ml >2.0 ng/ml * A LOS 24 O 48 MESES DEL DX, A LOS 5 AÑOS Y A LOS 10 AÑOS	ng/ml	Recabado de hoja de datos o expediente clínico

NIVELES DE TIROGLOBULINA SUPRIMIDA	Continua Cuantitativa Dependiente	Medición de tiroglobulina durante eutiroidismo	Mediciones en forma anual	ng/ml	Recabado de hoja de datos o expediente clínico
TEMPORALIDAD DE MEDICIÓN DE TIROGLOBULINA	Continua Cuantitativa Dependiente	Frecuencia con que se evaluó la TgE durante el seguimiento.	1ra. A los 12 meses después de la aplicación de I131 ^a 2 ^a . +2 año de la inicial 3 ^a . + 3 año de la inicial 4 ^a + 4 años dela inicial	No aplica	Recabado de hoja de datos o expediente clínico.
HALLAZGOS EN USG DE CUELLO	Categoría Cualitativa Dependiente Dicotómica	Evidencia de tejido tiroideo residual o ganglios de características malignas.	Positivo Negativo	No aplica	Reporte emitido por el servicio de radiología de UMAE CMN XXI
HALLAZGOS EN TAC DE TÓRAX	Categoría Cualitativa Dependiente Dicotómica	Evidencia de lesiones parenquimatosas únicas o múltiples, sugerentes de actividad tumoral.	Positivo Negativo	No aplica	Reporte emitido por servicio de radiología de UMAE CMN XXI
NUMERO DE	Categoría	Numero de nuevas	Numero de cirugías	No aplica	Reporte recabado de

PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS	Cuatitativa Dependiente	intervención debido a dx de persistencia tumoral	realizadas		expediente.
HISTOPATOLOGÍA DE CIRUGÍAS POSTERIORES.	Categoría Cualitativa Dependiente Dicotómica	Reporte histopatológico con células neoplásicas de cáncer diferenciado de tiroides en tejido resecado	Positivo Negativo	No aplica	Reporte histopatológico emitido por el servicio de patología de UMAE CMN XXI
RASTREO DIAGNOSTICO	Categoría Cualitativa Dependiente Dicotómica	Reporte del servicio de medicina nuclear posterior a la administración de ¹³¹ I en hipotiroidismo	Positivo Negativo	No aplica	
CIFRA ACUMULADA DE IODO 131 DURANTE SU SEGUIMIENTO	Categoría Cuantitativa Dependiente Dicotómica	Cuantificación acumulada de Yodo 131 esto en mCi , durante su tratamiento.	Suma de ¹³¹ I acumulado mCi	No aplica	Reporte emitido por servicio de medicina nuclear.

4. CRITERIOS PARA EL ESTUDIO

Inclusión

Pacientes diagnosticados con cáncer diferenciado de tiroides tratados con tiroidectomía total y aplicación de dosis ablativa de ¹³¹I , con seguimiento de por lo menos 4 años a (posterior al año tratamiento inicial) con las siguientes características:

- Pacientes con Tg suprimida (Tg medida cuando el paciente se encuentra tomando levotiroxina) $\geq 1\text{ng/ml}$ y/o Tg estimulada $\geq 2.0\text{ng/ml}$ y/o evidencia de actividad tumoral clínica o por imagen (USG cuello, Rx Tórax, TAC o RMN cuello o tórax, Rastreo tardío post-lodo positivo fuera de lecho quirúrgico, Rastreo corporal diagnostico positivo, PET-CT positivo y/o citología o biopsia de cualquier tejido positivo para células neoplásicas.
- Pacientes mayores de 15 años con cáncer diferenciado de tiroides y expediente clínico en nuestro hospital.
- Pacientes que hayan sido intervenidos (tiroidectomía total) en este hospital o que fueron operados en otra unidad que cuenten con el reporte quirúrgico y reporte histopatológico.
- Pacientes con anticuerpos antitiroglobulina negativos durante el seguimiento.

Exclusión:

- Pacientes menores de 15 años o con algún impedimento legal para dar consentimiento informado.
- Pacientes con Tg suprimida (Tg medida cuando el paciente se encuentra tomando levotiroxina) $<1\text{ng/ml}$ y/o Tg estimulada $\geq 0\text{-}0.5\text{ng/ml}$, sin evidencia de actividad tumoral clínica o por imagen (USG cuello, Rx Tórax, TAC o RMN cuello o tórax, Rastreo corporal tardío positivo fuera de lecho quirúrgico, Rastreo corporal diagnóstico positivo, PET-CT positivo y/o citología o biopsia de cualquier tejido positiva para células neoplásicas.
- Pacientes que al inicio del seguimiento presentaron Anticuerpos antitiroglobulina positivos (un valor mayor de 20 UI/ml)
- Pacientes que no reúnan los criterios de selección.

Eliminación.

- I. Pacientes que durante el seguimiento presentaron Anticuerpos antitiroglobulina positivos (un valor mayor de 20 UI/ml).
- II. Pacientes en los cuales no se contara con datos completos en expediente y/u hoja de recolección durante el seguimiento.
- III. Pacientes que abandonaron seguimiento

5. METODOLOGÍA.

Se revisaron los expedientes clínicos y las hojas de seguimiento de los pacientes de la clínica de cáncer de tiroides que cumplan los criterios de

inclusión con un seguimiento de 8 a 10 años desde el diagnóstico del cáncer de tiroides.

- MEDICIÓN DE TSH, TIROGLOBULINA Y ANTICUERPOS ANTITIROGLOBULINA.

1. La medición de TSH se realizó con un inmunoensayo quimioluminiscente (Elecsys o Cobas e) con un límite inferior de detección 0.005 mUI/mL y sensibilidad funcional de 0.014 mUI/mL y un coeficiente de variación intra e interensayo de 20%.
2. Para la medición de Tiroglobulina hasta el 2001 se realizó por radioinmunoensayo (CV intra e interensayo 2.75% y sensibilidad funcional 2.5 ng/mL), posterior a esa fecha y hasta la actualidad se empleó un inmunoensayo electroquimioluminiscente (Elecsys o Cobas e) con un límite inferior de detección < 0.1 ng/mL, sensibilidad funcional < 1.0 ng/mL y con un coeficiente de variación intra e interensayo del 20%.
3. Para la cuantificación de anticuerpos antitiroglobulina se utilizó un ensayo inmunométrico enzimático secuencial en fase sólida por quimioluminiscencia (IMMULITE 2000 antiTgTM) con sensibilidad analítica de 2.2 IU/mL.

Recursos

a) Humanos:

- 1) Residente del Servicio de Endocrinología.
- 2) Médico Adscrito al servicio de Endocrinología.

b) Materiales:

- 1) Computadora con programa estadístico
- 2) Hojas blancas y formatos de captura.

- 3) Fotocopias.
- 4) Impresora.
- 5) Lápices, plumas.
- 6) Expediente médico e imagenológico.
- 7) Hojas de seguimiento de CDT de la clínica de tiroides.

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el software SPSS Statistics versión 17.0 para la evaluación de las variables clínicas y bioquímicas. Las concentraciones de los diferentes parámetros bioquímicos, se reportó como media \pm desviación estándar para las variables con distribución normal y media con rangos intercuartílicos para las variables sin esta distribución. Se especificaron los valores mínimo y máximo. La prevalencia de los parámetros clínicos correspondió en cada caso, al número de pacientes con la patología entre el número total de pacientes contemplados. Finalmente, por medio de tablas cruzadas se buscaron las asociaciones entre las variables clínicas dicotómicas u ordinales analizándose la significancia por medio de χ^2 (chi cuadrada). Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$.

IX. ASPECTOS ÉTICOS

Por ser un estudio retrospectivo donde no se aplicó ninguna maniobra de intervención, no se solicitó carta de consentimiento informado a los pacientes. Sin embargo se cuidó la confidencialidad de la información del paciente de acuerdo a los lineamientos internacionales e institucionales y solo los investigadores mantuvieron acceso a las información de este estudio.

El estudio es de riesgo mínimo, no realizado en población vulnerable; apegado a la norma ética y al reglamento de la Ley General de Salud en materia de la investigación para la salud y la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

X. RESULTADOS

De los 617 pacientes que se encuentran registrados en la clínica de cáncer de tiroides de nuestra unidad, 119 pacientes reunieron criterios de enfermedad persistente, que correspondió al 19.8% de esta población. De estos solo se incluyeron 85 pacientes con contaban con datos completos. El 87% fueron mujeres y 12% hombres. En 76 pacientes se confirmó la persistencia de enfermedad con TgE> 2ng/ml y en 9 pacientes con TgS> 1ng/ml.

La forma de presentación fue un nódulo tiroideo palpable en el 90% de los casos; Se realizó BAAF en 64 pacientes, el reporte fue de cáncer papilar de tiroides en 39 pacientes (54.6%), neoplasia folicular en 11 pacientes (17.1%) y no diagnóstico en 14 pacientes (21 %).

La histopatología reportó CPT clásico en el 67% (74 pacientes), CPT variante folicular en 17% (19 pacientes), variantes agresivas (células altas y esclerosante difuso) 8% (9 pacientes) y solo un 0.9% (1) de los casos presentó cáncer folicular. Se documentaron metástasis ganglionares locales en el 73% (63 pacientes)

El tamaño tumoral fué menor de 1 cm en 14% de los casos (n-12), de 1-4 cm en el 50% (n-43), >4 cm en 24% (n-21) y en el 12% restante (n-10) desconocido.

De acuerdo a la estratificación TNM se encontró a la mayoría de los pacientes (42%) en estadio I, otros estadios más avanzados fueron menos frecuentes (tabla 1). El 5 % de los pacientes (n-5) no se estadificaron por falta de datos.

En base a la clasificación de la ATA para riesgo de recurrencia los pacientes, se encontraron en riesgos intermedio, alto y bajo riesgo en el 74%, 18% y 8% respectivamente (tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con CDT Enfermedad Persistente

Edad de Diagnóstico		n
Mediana	46 años	
Rango	31-65	
Género		
Femenino	87%	74
Masculino	13%	11
Tamaño de Tumoral		
>1cm	14%	12
1-4 cm	50%	43
>4cm	24%	21
Histología		
CPT clásico	66%	57
CPT Folicular	18%	16
CPT Variante agresiva	9.3%	8
CFT	2 %	2
TNM		
Estadio I	42%	36
Estadio II	8%	7
Estadio III	10%	9
Estadio IVa	30%	26
Estadio IVb	1%	1
Estadio IVc	2%	2
Riesgo ATA		
Riesgo Bajo	8%	7
Riesgo Intermedio	74%	62
Riesgo alto	18%	15

TNM sistema de estadificación de cáncer de tiroides. ATA: American Thyroid Association. CPT: cáncer papilar de tiroides. CFT: cáncer folicular de tiroides.

Posteriormente a la aplicación de una dosis masiva de Iodo radioactivo se realizó rastreo corporal en 71 pacientes, se identificó captación positiva solo en lecho tiroideo en un 71% (n-61), en 5% (n- 6) tanto en lecho tiroideo y pulmón, solo 1.2% (n-1) presentó captación única a nivel pulmonar. En 9 pacientes no se realizó y en 5 resultó negativo.

De los 64 pacientes que contaban con ultrasonido de cuello realizado al año de la aplicación de la dosis ablativa de radioyodo, se reportaron lesiones sugestivas de malignidad en 24 de ellos, adenopatías inflamatorias en 15 y resultado negativo para actividad tumoral en 25 pacientes.

En la tabla 2 y 3 se reportan las características basales de la población en las cuales no mostró asociación alguna con persistencia de la enfermedad.

Tabla 2. Característica basales clínicas basales de la población, en relación al diagnóstico de persistencia según niveles de tiroglobulina estimulada > 2 ng/ml.

Variable	TgE<2 ng/ml al año (n=2)	TgE>2 ng/ml al año (n=90)	p
Edad	46 años (43.5-58)	44años (32-60)	0.88
Tamaño tumoral basal	6 cm (6-6)	2.5cm(1.37-4.6)	0.25
Dosis I¹³¹ inicial	100 mCi (100-100)	150mCi(100-150)	0.18
TgE al año	0.15 ng/ml (0.1-0.15)	14.7 ng/ml(7.1-80)	<0. 001
TgS al año	1.7 ng/ml(1.7-1.8)	1.8 ng/ml(1.0-3.7)	0.67
Género femenino	100%	87%	0.76
BAAF + inicial	50%	48%	0.5
Disfonía	0.0%	21%	0.5
Microcarcinoma	0.0%	11%	0.76
>4 cm	50%	20%	0.63
multicéntrico	50%	30%	0.32
Invasión capsular	0.0%	43%	0.27
Invasión vascular	0%	43%	0.85
Extensión extratiroidea	50%	58%	0.6
Var agresivas	0%	10%	0.18
Metástasis ganglionares	50%	66%	0.6
Riesgo alto inicial	0.0%	11%	0.51

Tabla 3. Característica basales clínicas basales de la población, en relación al diagnóstico de persistencia según niveles de tiroglobulina suprimida > de 1 ng/ml

Variable	TgS<1ng/ml al año (n=2)	TgS>1ng/ml al año (n=90)	p
Edad	41.5 años (30-58)	45 años(32-59)	0.5
Tamaño tumoral basal	2.35 cm (0.7-4.0)	3.0 cm(1.7-4.35)	0.21
Dosis I¹³¹ inicial	150 mCi(100-150)	150 mCi(137.5-150)	0.025
TgE al año	5.88 ng/dl(3.49-14.5)	38.3 ng/dl(10-99.3)	<0. 001
TgS al año	0.24 ng/dl(0.20-0.7)	3.9 ng/dl (1.9-14.6)	<0. 001
Sexo femenino	93%	86%	0.35
BAAF + inicial	55%	45%	0.13
Disfonía	17.2%	24%	0.54
Microcarcinoma	13.8%	10%	0.81
>4 cm	17.2%	22%	0.06
multicéntrico	20.7%	29%	0.16
Invasión capsular	71.4%	100%	0.008
Invasión vascular	28%	47%	0.13
Extensión extratiroidea	45%	65%	0.075
Var agresivas	3%	12%	0.09
Metástasis ganglionares	34.5%	61%	0.26
Riesgo alto inicial	5.6%	28%	0.4

Dentro de las características basales de la población asociadas al desarrollo de persistencia de la enfermedad, se encontró una asociación estadísticamente significativa con la presencia de metastasis ganglionares en la primera cirugía.

De los pacientes con persistencia bioquímica (TgE >2 ng/ml) y clínica al año de seguimiento se realizó cirugía en 14 pacientes (16% de la población estudiada); con reporte de patología positivo para cáncer de tiroides en 11 pacientes, en 2 pacientes con patología negativa y un paciente sin reporte. (Tabla 4).

Tabla 4. Característica basales clínicas basales de la población, en relación a reporte histopatológico de reintervención quirúrgica.

Variable	Reintervención RHP positiva al año (N=15)	Reintervención RHP neg al año (n=4)	p
Edad	40 años (30-54)	47.5 años(41-59)	0.55
Tamaño tumoral basal	2.3 cm (1.5-4.3)	3.0 cm (1.75-3.5)	0.67
Dosis I131 inicial	150 mCi (150-150)	150 mCi(150-187)	0.16
TgE al año	39 ng/ml(10.5-91.8)	32 ng/ml(8-80)	0.43
TgS al año	3.9 ng/ml(1.57-4.5)	3.5 ng/ml(1.1-26.3)	0.087
Sexo femenino	80%	75%	0.67
BAAF + inicial	48.3%	40%	0.25
Disfonia	73.3%	75%	0.98
Microcarcinoma	13.3%	0%	0.83
>4cm	26.7%	25%	0.16
multicéntrico	33.3%	25%	0.76
Invasión capsular	46.7%	25%	0.6
Invasión vascular	33%	75%	0.51
Extensión extratiroidea	80%	50%	0.42
Var agresivas	20%	25%	0.87
Metástasis ganglionares*	86%	50%	0.013
Riesgo alto inicial	62%	75%	0.19

Al año de seguimiento se aplicó una segunda dosis de ^{131}I en 44 pacientes (52%), 10 de ellos posterior a una reintervención y el resto se administró como dosis empírica, ya que no se demostró evidencia estructural de actividad. Se realizó rastreo corporal tardío en 41 de ellos, con reporte de captación positiva en 22 pacientes (53%), negativo en 16 pacientes (39%) y en 3 pacientes no se contó con reporte.

Valores de Tiroglobulina estimulada y suprimida durante el seguimiento.

De 76 pacientes con TgE >2 ng/ml al año, solo 44 pacientes contaron con esta medición anual por un periodo 5 años. De los 36 pacientes en seguimiento con TgS > 1 ng/ml solo 18 pacientes tuvieron evaluaciones periódicas por el mismo lapso.

En el seguimiento de los niveles de TgS > 1 ng/ml no se observó alguna diferencia a través del tiempo ya que en un inicio los valores de tiroglobulina se encontraron con una mediana de 2.8 ng/ml (1.7 – 8 ng/ml) y al finalizar el estudio se registró una mediana de 2.67 ng/ml (0.507 - 40.3 ng/ml).

Sin embargo al analizar los niveles de tiroglobulina estimulada se observó un descenso durante el seguimiento, con un valor inicial de 15 ng/ml (5.48 - 85.5 ng/ml) y en la última evaluación de 5.29 ng/ml (1.8 - 11.06 ng/ml) (Tabla 5).

Tabla 5. Niveles de tiroglobulina suprimida y estimulada en cada punto de seguimiento en pacientes con enfermedad persistente.

Tiempo de seguimiento	n	TgS (ng/ml)	n	TgE (ng/ml)
1 año	36	2.8 (1.7-8)	76	15 (5.48-85.5)
2 años	25	2.4 (1.04-10.21)	51	13.4 (4.79-36.6)
3 años	21	4 (1.23-27.83)	54	7.82 (3.15-30.4)
4 años	24	1.54 (0.705- 28.62)	53	7.69 (1.6-30.02)
5 años	18	2.67 (0.507-40.3)	44	5.29 (1.8-11.06)

TgS: Tiroglobulina suprimida
 TgE: Tiroglobulina estimulada
 Medianas y rangos intercuartílicos de las concentraciones de tiroglobulina

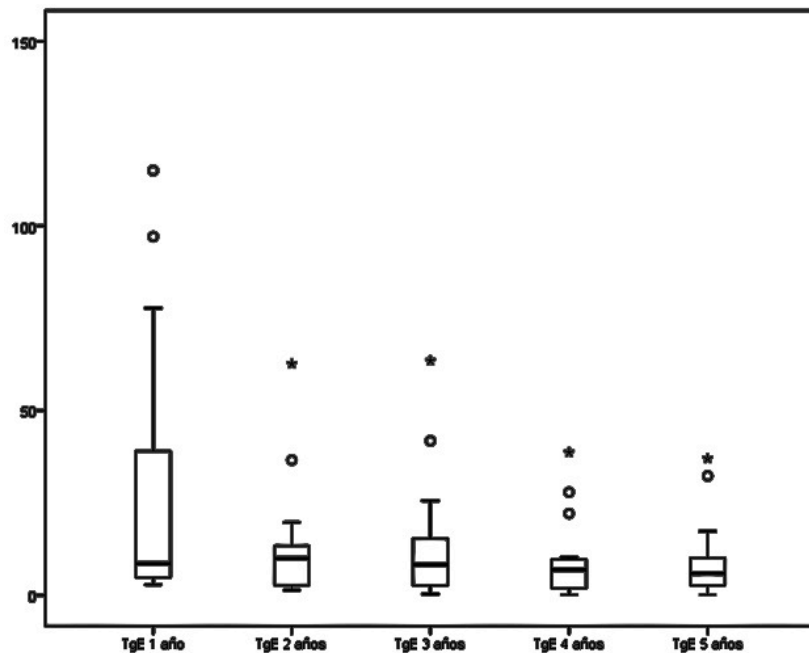


Figura 1. Gráfica de caja y bigotes que representa la evolución de las determinaciones de tiroglobulina estimulada durante los primeros 5 años de seguimiento. Las barras representan medianas y valores percentilas 25 y 75. Se representan también los valores extremos.

Valores de tiroglobulina estimulada de acuerdo al grupo de tratamiento.

Debido a que a las determinaciones de tiroglobulina pueden variar dependiendo de los tratamientos recibidos y esto ser un factor de confusión, se decidió estratificar el análisis en tres grupos de acuerdo al seguimiento y tratamiento secundario: Grupo 1. pacientes que fueron reintervenidos quirúrgicamente y recibieron una segunda dosis de ¹³¹I; Grupo 2. pacientes que solo recibieron ¹³¹I; Grupo 3. Pacientes que se mantuvieron en vigilancia sin recibir algún tratamiento.

Pacientes tratados con cirugía y radioyodo.

10 pacientes fueron reintervenidos y recibieron dosis terapéuticas de radioyodo. En estos pacientes disminuyeron sus niveles de tiroglobulina de manera consistente durante los años subsecuentes (Tabla 6).

Tabla No 6. Comportamiento de TgE en paciente que recibieron tratamiento quirúrgico y uso de ¹³¹I.						
		TgE a 1 año	TgE a 2 años	TgE a 3 años	TgE a 4 años	TgE a 5 años
		ng/ml	ng/ml	ng/ml	ng/ml	ng/ml
Percentiles	25	10.675	9.56	5.3925	6.06	4.48
	50	33.75	19.7	11.39	10.3	8.9
	75	90.3	205.4	53.6	30.15	19.15

¹³¹I : Yodo radioactivo 131.

TgE: Tiroglobulina estimulada

Pacientes tratados con radioyodo

Este grupo fue representado por 31 pacientes, que recibieron de manera empírica radioyodo guiados unicamente por los niveles de Tg, ya que no se demostró en estudios de imagen evidencia de enfermedad. Los niveles de tiroglobulina disminuyeron de manera importante desde el primer año posterior a aplicación del yodo, lo cual fué mas evidente a partir del 4^o año, como lo muestra la tabla No 7.

Tabla No 7. Comportamiento TgE en paciente que recibieron tratamiento ¹³¹I						
		TgE a 1 año ng/ml	TgE a 2 años ng/ml	TgE a 3 años ng/ml	TgE a 4 años ng/ml	TgE a 5 años ng/ml
Percentiles	25	9.55	8.81	4.17	1.1175	2.67
	50	58.9	15.9	15.12	7.7	5.64
	75	132	65.8	59.95	29.6425	24

¹³¹I : Yodo radioactivo 131.

TgE: Tiroglobulina estimulada

Pacientes sin tratamiento secundario (observación).

Este grupo compuesto por 29 pacientes que no recibieron tratamiento posterior a terapia inicial (procedimiento quirúrgico o radioyodo) solo se mantuvieron en observación, ya que al igual que el grupo anterior no se demostró evidencia por de actividad tumoral por estudios de imagen. Sus niveles de tiroglobulina se mantuvieron estables a través del tiempo de seguimiento. Con una mediana de TgE inicial de 5.8 ng/ml y una última medición de 4.03 ng/ml (Tabla 8).

Tabla No 8. Comportamiento de Tg E en paciente con CPT persistente que no recibieron tratamiento posterior.						
		TgE a 1 año ng/ml	TgE a 2 años ng/ml	TgE a 3 años ng/ml	TgE a 4 años ng/ml	TgE a 5 años ng/ml
Percentiles	25	2.885	2.74	2.835	1.7425	1.28
	50	5.88	7.34	4.86	6.16	4.03
	75	18.5	31.25	30.1	44.0125	10.5

¹³¹I : Iodo radioactivo 131.

TgE: Tiroglobulina estimulada.

Comportamiento de las concentraciones de TgE de acuerdo a diferentes valores. Se realizó estratificación según valores de tiroglobulina estimulada divididos en tres grupos (menos de 10ng/ml, de 10 a 20ng/ml y mas de 20 ng/ml) con la finalidad de valorar su comportamiento en forma anual. Observando en el grupo 1 y 2 un descenso en los niveles de tiroglobulina que no fue estadísticamente

significativo. El grupo 3 (Tg > 20 ng/ml) se observó reducción no significativa de los niveles de tiroglobulina (Tabla 9).

Tabla 9. Descripción de TgE por grupo de estratificación					
	1ºaño	2ºaño	3ºaño	4ºaño	5º año
<10ng/ml	n: 28	n: 23	n: 30	n: 32	n: 32
	M: 3.8 ng/ml	M: 2.8 ng/ml	M: 3.11 ng/ml	M: 2.2 ng/ml	M: 3.2 ng/ml
	2-9 ng/ml	14-9.96 ng/ml	0.2-8.99 ng/ml	0.1-9.7 ng/ml	0.1-9.6 ng/ml
10-20ng/ml	n: 14	n: 14	n: 10	n: 6	n: 8
	M: 13.3 ng/ml	M: 15.4 ng/ml	M: 14.45 ng/ml	M: 15.5 ng/ml	M: 11.3 ng/ml
	10-19.5 ng/ml	12.8-19.7 ng/ml	10-39 ng/ml	10.3-20 ng/ml	10.1-24 ng/ml
>20ng/ml	n: 35	n: 20	n: 21	n: 17	n:10
	M : 89.8 ng/ml	M: 98.9 ng/ml	M. 58.9 ng/ml	M: 73 ng/ml	M: 46.2 ng/ml
	21.7-4350 ng/ml	22.7-19.4 ng/ml	23.4-300 ng/ml	21-3261 ng/ml	31.9 - 1005 ng/ml

TgE: Tiroglobulina estimulada

XI. DISCUSIÓN

El cáncer de tiroides es el tumor endocrinológico maligno más frecuente en nuestro país sin embargo no hay trabajos que evalúen la evolución de los pacientes con enfermedad persistente a largo plazo. Por ello nuestro estudio valoró el comportamiento de la tiroglobulina, el manejo con el que abordó y su evolución durante un seguimiento mayor a 4 años a partir del tratamiento inicial. Nuestra cohorte incluyó pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides y enfermedad persistente que se estableció con mediciones seriadas de tiroglobulina estimulada o suprimida, aunado a estudios de imagen y /o patología.

Si bien se cuenta con gran información relacionada al diagnóstico y tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides existen pocos estudios relacionados a la definición y seguimiento de pacientes con enfermedad persistente, por lo que puede llegar a ser complicado para el clínico tomar decisiones en cuanto a manejo de algunos casos.

Esta falta de información, así como las discordancias diagnósticas y terapéuticas puede redundar en que se diagnostique la enfermedad en estadios más avanzados a los reportados en otras poblaciones y a persistencia de enfermedad después de haber completado el tratamiento inicial. Algunos autores han indagado respecto a estas interrogantes y al uso de los niveles de tiroglobulina como marcador bioquímico para el seguimiento de esta neoplasia. Kloos y Mazzaferri demostraron la utilidad de la medición única de TgE con rhTSH al año para la detección de recurrencia de enfermedad en un seguimiento promedio de 3.3 años, que fue capaz de identificar pacientes libres de enfermedad con una probabilidad de 98%.

La población con cáncer diferenciado de tiroides del Hospital de Especialidades de SXXI presenta un sesgo especial debido a que se trata de un hospital de concentración, en donde habitualmente los casos se envían con retraso diagnóstico o algunos tratamientos iniciales que pueden estar incompletos. Estas características hacen de nuestra cohorte un grupo de alto riesgo comparado con lo

que se puede presentar en otros hospitales y publicaciones.

También se debe considerar que en México, el acceso a manejos como el uso de rhTSH es costoso y no se encuentra ampliamente disponible, por lo que el seguimiento habitual se realiza con TSH endógena. Por lo que resultados de publicaciones internacionales pueden no ser aplicables a nuestra población.

El grupo de investigación consideró que los factores de riesgo habituales en la estadificación de estos pacientes debe ser reanalizado para determinar su utilidad en una población como la nuestra. Por último, son pocos los estudios que tienen pacientes evaluados prospectivamente y con un seguimiento bioquímico, clínico e imagenológico completo y prolongado respecto a este tema, de esta forma las conclusiones pueden ser dudosas.

De los factores de riesgo identificados en algunos reportes, en nuestra población no se presentó alguno de significancia estadística previo al procedimiento quirúrgico para persistencia de la enfermedad. Sin embargo al analizar las características postquirúrgicas de los pacientes, el antecedente de metástasis ganglionares locorregionales la tuvo para el riesgo de persistencia (19).

Según criterios ATA, la mayor parte de nuestra población,(74%) se encontró en un riesgo intermedio, correspondiente a un 43% de tener recurrencia/persistencia. Por lo cual el seguimiento de los pacientes fue desde un inicio mas estrecho que en la población con bajo riesgo. (8)

A los pacientes se les determinó periódicamente los niveles de tiroglobulina estimulada (TgE) y tiroglobulina suprimida (TgS), con lo cual se logró valorar la evolución de la tiroglobulina por separado expresado en medianas y rango intercuartílicos. Se observó en un inicio los niveles de tiroglobulina suprimida (36 pacientes) con una mediana de 2.8 ng/ml (rangos 1.7-8 ng/ml), mientras que al final de su seguimiento solo se reportaron 18 pacientes con una tiroglubina de 2.67 ng/ml (rangos de 0.50-40.3 ng/ml). No se detectó descenso significativo de los niveles de tiroglobulina suprimida durante el transcurso de la enfermedad, lo

cual no fué lo esperado para este tipo de pacientes, ya que recibieron algún tipo de intervención debido al diagnóstico de persistencia de la enfermedad.

Sin embargo al analizar los niveles de tiroglobulina estimulada durante el seguimiento, se reportaron de forma inicial (en 76 pacientes) valores de tiroglobulina con una mediana de 15 ng/ml (rango 5.48-85.5 ng/ml) y un descenso en los niveles de tiroglobulina a una mediana de 5.29 ng/ml (rango 1.8-11.06 ng/ml) al finalizar el estudio. Esto se asoció a múltiples factores que intervinieron en cada uno de los pacientes.

Un punto principal evaluado en el presente estudio fue el comportamiento de las concentraciones de tgE en relación al manejo brindado a nuestra población, por lo que se analizaron tres grupos por separado: Pacientes tratados con cirugía y radioyodo, solo radioyodo y vigilancia.

En el primer grupo se analizaron 11 pacientes que fueron tratados con cirugía y radioyodo, de los cuales solo se logró el seguimiento de 9 pacientes. Al observar la percentil 50, los niveles de tiroglubina en estos pacientes mostraron un descenso progresivo durante su evolución, esto secundario a manejo establecido. Lo cual coincide con la literatura, ya que existen estudios que reportan un descenso en los niveles de tiroglubina en un 50% de los pacientes que fueron reintervenidos, por cursar con enfermedad local.

En el segundo grupo de pacientes que solo se manejó con terapia a base de radioyodo se logró reclutar a 33 pacientes, con un seguimiento final a 5 años de 19 pacientes, en este grupo se observo la disminución significativa de los niveles de tiroglobulina a pesar de solo haber sido tratados con radioyodo.

Respecto al grupo 3 se evaluaron 29 pacientes en los que no se enocntró evidencia estructural de enfermedad, por lo que solo se mantuvieron en vigilancia en estos casos se observó un discreto ascenso durante los dos primeros años y una disminución escasamente significativa en los años subsecuentes de los niveles de tiroglobulina.

La conducta en pacientes con niveles de Tg que se han considerado sospechoso de enfermedad sigue siendo un terreno aun controversial. En la literatura se ha reportado pacientes con ausencia de enfermedad estructural (citología e histopatología), cuyos niveles de TgS siguen disminuyendo durante años después de haber finalizado el tratamiento. Esto al parecer es mas relevante en aquellos pacientes con bajo riesgo que han reducido sus valores de TgS entre 1-5 ng/ml con US de cuello negativo. En dicho estudio se observo que en 50% de los pacientes se presentó un descenso de la tiroglobulina a valores <1 ng /ml, sin tratamiento adicional. Por lo que anterior algunos expertos han recomendado una conducta expectante respecto al tratamiento y seguimiento de estos pacientes (20).

De acuerdo a la estratificación de niveles de tiroglobulina, en el grupo 1 (Tg <10ng/ml) y 2 (Tg 10-20 ng/ml) no se reportó descenso en los niveles de tiroglobulina. El grupo 3 (Tg > 20 ng/ml) se observo reducción no significativa de los niveles de tiroglobulina. Al analizar las causas de este descenso en los niveles de tiroglobulina observamos que durante el seguimiento se presentó una disminución en el numero de pacientes el grupo 1 y 2, con un aumento en el pacientes en el grupo 3 durante la evolución. Esto es debido a que los pacientes de los grupos 1 y 2 que recibieron algún tipo de manejo, fueron disminuyendo los niveles de tiroglobulina, por lo cual se ubicaron posteriormente en el grupo 3. Y es probable que en los pacientes del grupo 3, los niveles de tiroglobulina no se haya registrado cambios significativo debido a que estos pacientes desde un inicio presentaron niveles bajos de tiroglobulina, sin evidencia estructural, por lo que no se brindo vigilancia (22).

XI. CONCLUSIONES

En los pacientes con CDT se asoció únicamente la presencia de metástasis locales con el diagnóstico de enfermedad persistente, el resto de factores clínicos no mostró asociación. a. Nuestro grupo de estudio fue constituido principalmente (98%) por pacientes de riesgo intermedio y alto de acuerdo a la ATA.

En la mayoría de nuestros pacientes con enfermedad persistente, no se encontró evidencia estructural de la enfermedad por lo que se consideraron únicamente con datos de actividad bioquímica y fueron tratados principalmente con radioyodo. Los pacientes tratados con cirugía más radioyodo y los que recibieron exclusivamente radioyodo mostraron un descenso en las cifras de Tg, sin embargo también el grupo de pacientes que no recibió tratamiento adicional presentó un descenso de las concentraciones de TgE a través de los años, por lo que se recomienda una conducta expectante.

El seguimiento longitudinal de las concentraciones de TgE es útil en los pacientes con enfermedad persistente ya que la tendencia de este marcador orienta al clínico a la toma de decisiones respecto a la búsqueda de enfermedad y tratamientos adicionales.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, ThunMJ 2006 Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 56:106–130
2. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wing oPA. Cancer statistics, 1997. CA Cancer J Clin 1997;47(1):5–27.
3. Guías de practica clínica. Diagnostico y tratamiento del Tumor maligno de Tiroides, México: Secretaria de Salud; 2009.
4. Guía clínica para el diagnostico y tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Grupo de Tiroides. 2009.
5. Wu HS, Young MT, Ituarte PH, D’Avanzo A, DuhQY, Greenspan FS, Loh KC, Clark OH 2000 Death from thyroid cancer of follicular cellorigin. J Am Coll Surg 191:600–606.
6. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, MenckHR 1998 A National Cancer Data Base reporton 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in theUS, 1985–1995. Cancer 83:2638–2648
7. Melmed S., Williams, R. Williams textbook of endocrinology.—12th. Saunders, anim print of Elsevier Inc. Philadelphia, 2011: 450-460
8. Cooper D., Doherty G. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patientswith Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer THYROID Volume 19, Number 11, 2009 1-48.
9. Hung-Hin B., Staging Systems for Papillary Thyroid Carcinoma A Review and Comparison Annals of Surgery • Volume 245, Number 3, March 2007.

10. Thyroid Cancer Panel 2012 National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Cancer. www.nccn.org/index.asp (accessed 20 Dec 2011).
11. Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Colinet E, et al. 1996 Human thyroglobulin reference material (CRM 457) 1st part: assessment of homogeneity, stability and immune reactivity. *Ann Biol Clin.* 54:337–342
12. Spencer C., Takeuchi M. Serum Thyroglobulin Autoantibodies: Prevalence, Influence on Serum Thyroglobulin Measurement, and Prognostic Significance in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *J. Clin Endocrinol Metab* MÇ 1998 Vol 83 Ç No 4 1121-1127
13. Padovani R., Robenshtok E. Even Without Additional Therapy, Serum Thyroglobulin Concentrations Often Decline for Years After Total Thyroidectomy and Radioactive Remnant Ablation in Patients with Differentiated Thyroid Cancer *THYROID* Volume 22, Number 8, 2012
14. Mazzaferri E., Kloos R. Current Approaches to Primary Therapy for Papillary and Follicular Thyroid Cancer *JCE& MÇ* 2001 Vol. 86 No. 4 1447-1463.
15. Kloos R., Mazzaferri E. A Single Recombinant Human Thyrotropin-Stimulated Serum Thyroglobulin Measurement Predicts Differentiated Thyroid Carcinoma Metastases Three to Five Years Later *J Clin Endocrinol Metab*, September 2005, 90(9):5047–5057.
16. Kloos R. Thyroid Cancer Recurrence in Patients Clinically Free of Disease with Undetectable or Very Low Serum Thyroglobulin Values *J Clin Endocrinol Metab*, December 2010, 95(12):5241–5248

17. Mazzaferri E., Robbins R., Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1433-41
18. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M. 2000 Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 85:175–178
19. Leboulleux S., Rubino C. Prognostic Factors for Persistent or Recurrent Disease of Papillary Thyroid Carcinoma with Neck Lymph Node Metastases and/or Tumor Extension beyond the Thyroid Capsule at Initial Diagnosis *J Clin Endocrinol Metab*, October 2005, 90(10):5723–5729
20. Toubeau M, Touzery C, Arveux P, et. al. Predictive of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after ¹³¹I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2004;45: 988-94.
21. Miyauchi A., Kudo T. Prognostic Impact of Serum Thyroglobulin Doubling-Time Under Thyrotropin Suppression in Patients with Papillar Thyroid Carcinoma Who Underwent Total Thyroidectomy *THYROID* Volume 21, Number 7, 2011.
22. Ji Hye Yim, Won Bae Kim. The Outcomes of First Reoperation for Locoregionally Recurrent/Persistent Papillary Thyroid Carcinoma in Patients Who Initially Underwent Total Thyroidectomy and Remnant Ablation. *J Clin Endocrinol Metab*, July 2011, 96(7):2049–2056

XIV. ANEXOS

ANEXO 1.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

México D.F. Hospital de Especialidades IMSS Siglo XXI

Fecha: _____

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:
COMPORTAMIENTO DE LA CONCENTRACIÓN DE TIROGLOBULINA EN PACIENTES CON CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES CON ENFERMEDAD PERSISTENTE, EN UNA COHORTE DE LA CLÍNICA DE CANCER TIROIDES DE LA UMAE CMN XXI

El objetivo del estudio es: Observación de niveles de tiroglobulina, durante el seguimiento de cáncer de tiroides.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: dolor en sitio de punción o infección.

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 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 identificará 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.

Nombre y firma del paciente _____

Nombre, firma y matrícula del Investigador Responsable: _____

Números telefónicos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio: 56275900 ext. 21551

Testigos _____

ANEXO 2.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

Servicio de Endocrinología

Recolección de Datos. CLÍNICA DE TIROIDES

Nombre: _____

No. IDS: _____

Edad _____ Genero _____

AHF _____

APP _____

Fecha de dx. _____ US prequirúrgicos _____

Tipo de Procedimiento quirúrgico _____

Resultado Histopatológico _____

Folio: _____

Invasión capsular: Si NO Infiltración a tejido blandos : Si No

Infiltración vascular Si No Metástasis: Si NO Tipo: _____

Complicación quirúrgica: _____

Fecha Radioyodo Si NO Dosis _____

Rastreo postyodo _____

Riesgo ATA : Bajo riesgo Riesgo Intermedio Alto riesgo

Riesgo ETA: Muy bajo riesgo Riesgo bajo Alto riesgo.

TIROGLOBULINA

FECHA	Tg Estimada	Tg Suprimda	TSH

US (realizado al año de seguimiento): _____

Rastreo diagnostico : Si NO Resultado _____

Nuevo tratamiento quirúrgico: Si NO

Resultado Histopatológico _____

Radioyodo Si No Dosis _____

Rastreo postyodo _____ Dosis acumulada de radiofármaco: _____

ANEXO 3.

Clasificación TNM de Cáncer de tiroides.

T1	Diámetro de tumor 2 cm o menos	
T2	Diámetro tumor primario > 2cm hasta 4cm	
T3	Diámetro tumor primario > 4cm limitado a la tiroides con extensión extratiroidea mínima	
T4a	Tumor de cualquier tamaño que traspasa la cápsula, invade tejido blando subcutáneo, laringe, tráquea, esófago, o nervio laríngeo recurrente	
T4b	Tumor invade fascia prevertebral o rodea arteria carótida o vasos mediastínicos	
TX	Tamaño tumor primario desconocido	
N0	Sin evidencia de metástasis linfáticas	
N1a	Metástasis al nivel VI (pre- o para-traqueal, prelaríngeo, o linfonodos deltoideos)	
N1b	Metástasis unilateral, bilateral, cervical contralateral o linfonodos mediastínicos superiores.	
NX	Linfonodos no evaluados en la cirugía	
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia	
M1	Metástasis a distancia	
MX	Metástasis a distancia no evaluados	
	Paciente < 45 años	Paciente < 45 años o más
Estadio I	Cualquier T o N, M0	T1, N0, M0
Estadio II	Cualquier T o N, M1	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 o N, M1

ANEXO 4.

Sistema de Estratificación de riesgo de recurrencia ATA 2009

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO PROPUESTA POR LA SOCIEDAD AMERICANA DE TIROIDES 2009	
Riesgo	Características
Bajo	Sin metástasis locales o a distancia. Resección completa de tumor macroscópico Sin invasión a estructura vecinas Estirpe histológica no agresiva
Intermedio	Invasión microscópica del tumor a tejidos peritiroides en la cirugía inicial Metástasis a ganglios linfáticos cervicales Rastreo post-Yodo fuera del lecho quirúrgico Estirpe histológica agresiva
Alto	Invasión tumoral macroscópica Resección incompleta del tumor inicial Metástasis a distancia Tiroglobulina elevada posterior

ANEXO 5.

Sistema de Estratificación de riesgo de recurrencia de la Sociedad Europea de Tiroides 2005

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO PROPUESTA POR LA SOCIEDAD EUROPEA DE TIROIDES 2005	
Riesgo	Características
Muy Bajo	Unifocal T1 N0 M0 y sin invasión capsular
Bajo	T1 (> 1 cm) N0 M0 ó T2N0M0 ó T1N0M0 multifocal
Alto	Cualquier T3 y T4 o cualquier T, N1 o M1.