



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA



**FACTORES ASOCIADOS A DESARROLLO DE METÁSTASIS A DISTANCIA EN
PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A

DRA. AURA FABIOLA MARTÍNEZ CHAVARRÍA

ASESOR:

DRA. LISNDEY ALAMILLA LUGO

MÉXICO D.F.

2015



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.

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud

Dr. Andrés Muñoz Solís

Profesor Titular del curso de Especialidad en Endocrinología

Dra. Aura Fabiola Martínez Chavarría

Médico Residente de la Especialidad de Endocrinología

Protocolo número:

R-2014-3501-99

ÍNDICE

Resumen.....	4
Introducción.....	6
Material y métodos.....	14
Resultados.....	16
Discusión.....	22
Conclusiones.....	26
Bibliografía.....	27
Anexos.....	29

RESUMEN

FACTORES ASOCIADOS A DESARROLLO DE METÁSTASIS A DISTANCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

Introducción: El Cáncer diferenciado de tiroides (CDT) suele tener buen pronóstico, con supervivencia cáncer específica a 10 años del 90%. Sin embargo del 7-23 % de los pacientes pueden presentar metástasis a distancia durante el seguimiento, con un impacto sobre la morbi- mortalidad.

Objetivo: Conocer los factores asociados a desarrollo de metástasis a distancia en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides del departamento de Endocrinología del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo entre 2006- 2013.

Material y métodos: Se realizó un estudio de casos y controles en 142 pacientes en seguimiento por CDT, relación caso:control 1:2. Los casos contaban con estudio de imagen (tomografía computarizada y/o rastreo corporal total con I¹³¹) positivo para metástasis. Se obtuvieron datos acerca de variables consideradas como de riesgo y se calculó el Odds ratio.

Resultados: Se estudiaron 48 pacientes con metástasis a distancia de CDT y 94 controles. El 84.5% fueron mujeres y el 15.5% hombres, relación mujer:hombre de 5.4:1. Se encontró aumento de riesgo al presentar metástasis ganglionares y extensión extratiroidea, con un OR de 7.3 y 2.7 respectivamente.

Conclusión: La enfermedad metastásica de CDT se ha asociado con un pronóstico menos favorable. Se requiere seguimiento estrecho en aquellos pacientes de reciente diagnóstico con factores de riesgo para desarrollar metástasis a distancia así como una adecuada estadificación para las decisiones terapéuticas posteriores a la cirugía.

Palabras claves: metástasis a distancia, cáncer diferenciado de tiroides.

ABSTRACT

FACTORS ASSOCIATED WITH DEVELOPMENT OF DISTANT METASTASES IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER

Introduction: Differentiated thyroid carcinoma (DTC) usually has good prognosis and cancer-specific survival at 10 years of 90%. However the 7-23% of patients may develop distant metastases during follow-up, with an impact on morbidity and mortality.

Objective: To determine the factors associated with development of distant metastases in patients with differentiated thyroid cancer Department of Endocrinology, National Medical Center La Raza in the period between 2006- 2013.

Methods: A case-control study was performed in 142 patients followed by CDT, case to control ratio of 1:2. The cases had imaging studies (computed tomography and / or whole body scintigraphy I¹³¹) positive for metastasis. Data on variables considered as risk were obtained and odds ratio was calculated.

Results: 48 patients with metastases of DCT were studied and 94 controls. 84.5% were female and 15.5% male, female to male ratio of 5.4: 1. Increased risk in presenting lymph node metastasis and extrathyroidal extension were found, with an OR of 7.3 and 2.7 respectively

Conclusion: DCT metastatic disease has been associated with a worse prognosis. Close monitoring is required in patients newly diagnosed with risk factors for developing distant metastases and adequate staging for treatment decisions after surgery.

Key words: distant metastasis, differentiated thyroid carcinoma.

INTRODUCCIÓN

El Cáncer diferenciado de tiroides (CDT), que se origina de las células foliculares, corresponde a la mayoría de los casos de cáncer de tiroides. El término *diferenciado* se refiere a la capacidad de las células de conservar su funcionalidad, es decir, de captar yodo (por expresión del transportador sodio/yoduro) y producir tiroglobulina. Dentro de este grupo el primer lugar lo ocupa el tipo papilar en un 85%, el tipo folicular en segundo con un 10% y 3% corresponde al subtipo de células de Hürtle o células oxifílicas.¹

Se considera la neoplasia endocrina más común,² y es más frecuente en mujeres que en hombres con una relación 3- 4.4:1.^{1,2}

A pesar del aumento en su incidencia en las ultimas décadas, aun se considera una entidad poco común, afectando a 1.18 personas por 100 000 habitantes alrededor del mundo.³

En México, el Instituto Nacional de Cancerología evaluó la prevalencia de los diferentes tipos de neoplasias malignas durante el periodo de 1985- 1994. Entre 28,591 casos, el carcinoma tiroideo ocurrió en 354 pacientes (1.8%) y se encontró en el octavo lugar de las neoplasias malignas que se presentan en mujeres,^{4, 5} y el lugar 23 entre todas las causas de neoplasias malignas en hombres.⁶ En el 2002 el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas reporto 459 muertes por cáncer tiroideo (144 en hombres y 315 en mujeres) lo que correspondió al 0.78% del total de muertes por cáncer ese año.⁶

La estadificación de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides es utilizada para establecer pronóstico, tomar decisiones con respecto a ablación con yodo y la terapia supresiva con levotiroxina, así como para evaluar el riesgo de recurrencia y mortalidad, y por ultimo para determinar la frecuencia e intensidad del seguimiento en los pacientes, principalmente en aquellos de mayor riesgo.^{1, 7}

Existen múltiples escalas para evaluación pronóstica en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, sin embargo se han realizado estudios en los que se comparan, llegándose a la conclusión de que ninguna es superior a otra. Entre

algunas por mencionar se encuentran (por sus siglas en ingles) EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), AGES (age, grade, extent, size), AMES (age, metastases, extent, size), MACIS (metastases, age, complete resection, invasion, size).^{1,7}

Sin embargo tanto la European Thyroid Association (ETA) como la American Thyroid Association (ATA) recomiendan el uso de la clasificación TNM (Tumor Nódulo Metástasis). Cabe mencionar que todas estas clasificaciones tienen valor pronostico para mortalidad y se realiza al momento del diagnostico de cáncer diferenciado de tiroides, sin evaluar el riesgo de recurrencia.¹ Para tal situación se ha establecido una estratificación en tres niveles:

Bajo riesgo: pacientes sin metástasis local ni a distancia, con resección macroscópica completa del tumor, sin invasión locorregional, tumor que no tiene un tipo histológico agresivo (p. ej, de células altas, células columnares, insular) o con invasión vascular, y que no muestre captación de I¹³¹ en el lecho tiroideo durante el rastreo corporal total tardío.

Riesgo intermedio: pacientes con alguna de las siguientes características: invasión microscópica a tejidos blandos peritiroideos en la primera cirugía, metástasis a ganglios linfáticos cervicales o captación fuera del lecho tiroideo de I¹³¹ posterior a la ablación del remanente tiroideo, tumor con estirpe histológica agresiva o con invasión vascular.

Riesgo alto: pacientes con invasión macroscópica, resección tumoral incompleta, metástasis a distancia y niveles séricos de tiroglobulina fuera de proporción a lo que es esperado posterior al tratamiento.^{1,3}

Los niveles de tiroglobulina son el marcador más específico para actividad tumoral siempre y cuando se haya realizado tiroidectomía total o casi total aunado a ablación con radioyodo y sin elevación de anticuerpos contra tiroglobulina, aumentando su sensibilidad ante estimulación de TSH. Un nivel de tiroglobulina estimulada > 10 ng/ml es predictor de actividad tumoral.¹

Así mismo el ultrasonido seriado de cuello y el rastreo corporal con yodo se pueden utilizar para evaluación de recidiva. Este último es más útil en el seguimiento cuando hay poco o no hay tejido tiroideo residual. Se considera negativo cuando no hay evidencia visual de captación o cuando esta es menor de 0.1%. ¹

Los carcinomas de tiroides usualmente se mantienen limitados a la glándula tiroidea, presentándose metástasis a distancia solo en pocos pacientes. ⁸⁻¹²

La prevalencia de metástasis ganglionares varia ampliamente entre las series estudiadas y de acuerdo al método de diagnóstico. Por ultrasonografía (USG) previa al tratamiento se reportan de un 15- 30%, al realizarse disección profiláctica de cuello se reporta hasta 50- 90%. En el US National Cancer Institutes Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) se reportó que la presencia de metástasis a ganglios linfático regionales en pacientes menores de 45 años no afectaba la supervivencia, mientras que en pacientes mayores de 45 años se asocio a un incremento en la mortalidad de 46%. ^{1, 3}

Se ha reportado que hasta el 4-9% de los pacientes pueden presentar metástasis a distancia al momento del diagnóstico, los cuales suelen tener peor pronóstico, correspondiendo a este grupo de pacientes la mayoría de muertes cáncer-específica; ¹³ mientras que otro 2.5 -5% pueden desarrollarlas posterior a la ablación inicial con radioyodo ³ y durante el seguimiento a largo plazo se ha reportado un frecuencia de hasta 7-23 %. ¹²

La enfermedad metastásica constituye la principal causa de muerte en pacientes con carcinoma papilar de tiroides. La mortalidad es alta en presencia de ésta, con supervivencia a 3.5 años de 50% ³ y de 10% a 10 años en aquellos pacientes con lesiones no captantes de yodo. ^{13, 14} Se han visto mejores tasas de supervivencia en pacientes jóvenes, con tumores microscópicos, y con tumores captantes a yodo. ³ Las tasas de supervivencia en los pacientes mayores de 45 años al momento del diagnóstico de metástasis a distancia ha mostrado ser menor con respecto a la población general, ^{10,11, 13} así como el involucro multiorgánico. ¹¹ El género femenino se asocia con un mejor pronóstico. ¹³

Los sitios a los cuales se pueden presentar metástasis a distancia incluyen, en orden decreciente: pulmón, hueso, sistema nervioso central, mamas, hígado, riñón, musculo y piel.^{10, 11}

De entre estos los que se han reportado con un pronóstico más favorable son las metástasis pulmonares y óseas.^{10, 12, 13, 14}

Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan involucro pulmonar solamente, 25% solo afección ósea, 20% afección tanto pulmonar como ósea, y aproximadamente el 5% desarrolla metástasis a distancia en otros sitios.³

En el caso de metástasis pulmonares, que se presentan aproximadamente en un 2% de los pacientes con CDT, los factores de riesgo que más se encuentran asociados a su desarrollo son la edad avanzada y el género masculino.¹² Suelen mostrar una adecuada captación de yodo.^{12, 14} Sin embargo la ausencia de ésta indicaría desdiferenciación celular que conllevaría a un peor pronóstico por falta de respuesta a tratamiento con I¹³¹. El método ideal para su diagnóstico es la tomografía computarizada.¹²

Las metástasis óseas, pueden ser compatibles con supervivencia a largo plazo pero suelen asociarse con disminución de la calidad de vida así como con muerte asociada al cáncer. Pueden ser asintomáticas, sin embargo en caso de desarrollar síntomas estos pueden incluir dolor óseo, inflamación e incluso fracturas patológicas o compresión de la medula espinal. Así mismo pueden asociarse con metástasis a otros sitios como pulmón, cerebro e hígado; o pueden ser multifocales, con mayor afección al esqueleto axial con predilección por columna vertebral, pelvis y costillas, sin embargo también se pueden presentar en piernas cráneo, pelvis y esternón.¹³ Las lesiones que se presentan suelen ser de tipo osteolíticas.

Las metástasis cerebrales, presentes entre el 0.15- 1.3%, se localizan con mayor frecuencia en los hemisferios cerebrales y raramente en cerebelo e hipófisis. Este tipo de metástasis suelen ser asintomáticas, presentándose solo en pocos pacientes cefalea, alteraciones visuales y debilidad muscular. Se asocian con un pronóstico pobre y una supervivencia menor a un año posterior al diagnóstico.¹¹ Algunas de

estas metástasis pueden ser indiferenciadas por lo que muestran captación inadecuada de yodo radiactivo.^{10, 11}

Las metástasis a mama suelen ser extremadamente raras, usualmente en el contexto de metástasis a otros órganos, y con localización más frecuente en el cuadrante superior externo.¹¹

Las metástasis hepáticas se han reportado con una frecuencia de 0.5%. Pueden detectarse por USG, tomografía computarizada (TC) y usualmente son negativas al rastreo con yodo. Al igual que el resto de las metástasis a distancia se asocia con un pronóstico pobre.¹¹

Las metástasis renales son infrecuentes, habiéndose reportado solo 25 casos en la literatura, de los cuales la mayoría fueron mujeres >45 años en el contexto de pacientes con metástasis multifocales.¹¹

Las metástasis a las glándulas suprarrenales suelen ser asintomáticas y están asociadas frecuentemente con metástasis pulmonares u óseas.¹¹

También pueden existir metástasis a ovario, de los cuales solo se encuentran reportados tres casos en la literatura médica, dos unilaterales y uno bilateral.¹¹

La afección muscular suele asociarse con otras metástasis a distancia así como con un curso asintomático.¹¹

Por último las metástasis dérmicas se caracterizan por nódulos eritematosos de lento crecimiento que se presentan en el cuero cabelludo, cara o cuello. Estas lesiones pueden ser solitarias o múltiples, sin embargo siempre son asintomáticas. La ulceración no es común¹¹.

De entre los factores que se han asociado con desarrollo de metástasis a distancia podemos señalar aquellos relacionados a las características propias del tumor (tanto clínicas como moleculares) así como las inherentes al paciente.

Tenemos así que el tipo histológico que más se ha asociado con metástasis a distancia es el carcinoma folicular.¹²

Del tipo papilar, el subtipo de células altas es el que se ha asociado con un estadio más avanzado, se presenta a una edad más avanzada y tiene riesgo más alto de recaída tanto loco-regional como a distancia y por lo tanto una peor sobrevida con respecto a aquellos pacientes con subtipo papilar clásico.³

Los subtipos morfológicos del carcinoma diferenciado se relacionan con alteraciones genéticas específicas. Estos tumores tiroideos se caracterizan por activación aberrante de las vías de señalización de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK- Mitogen Activated Protein Kinases) y fosfoinositol 3- cinasa (PI3K) debido a la presencia de rearrreglos, mutaciones activadoras, deleciones y sobreexpresiones génicas.⁸

Al existir una activación constitutiva de la vía MAPK ya sea por mutaciones activadoras de RAF o de RAS, o rearrreglos en el receptor RET/PTC se favorece la transformación de la célula folicular y la expresión y desarrollo del cáncer diferenciado de tiroides. Así mismo se han descrito rearrreglos en un receptor tirocincinasa (NTRK1) identificado en el carcinoma papilar, y en factores de transcripción como el receptor activado por proliferadores de peroxisoma gama (PPAR γ) observado en el carcinoma folicular.⁸

Entre los más estudiados podemos comentar los siguientes:

El BRAF (proteincinasa RAF clase B) que es parte de la vía de señalización intracelular de la MAPK, regula la actividad de varios factores transcripcionales que intervienen en la proliferación, sobrevida y transformación neoplásica. El carcinoma papilar con mutaciones en el gen BRAF se ha asociado con reducción en la expresión transcripcional del cotransportador de sodio/ yoduro (NIS) y su movilización hacia la membrana de la célula folicular. También se asocia con disminución de la expresión génica de la peroxidasa tiroidea, de la tiroglobulina y del transportador apical del yoduro (AIT-B), sin encontrarse alteradas la expresión del receptor de TSH ni de PAX 8 (paired box 8). Igualmente las mutaciones en BRAF promueven la actividad del inhibidor de metaloproteinasas- 3 (TIMP- 3) que condiciona sobreexpresión de metaloproteinasas de matriz e incrementa la capacidad invasora de células neoplásicas, así como con la presencia de moléculas promotoras del

desarrollo de carcinoma papilar como son VEGF (vascular endothelial growth factor), NFkB (nuclear transcription factor kB), Ki- 67, vimentina y prohibitina y disminución en la expresión del gen supresor de tumores p27- Kip1. La presencia de BRAF condiciona la secreción de TGF- β (transformant growing factor beta) por parte de las células neoplásicas tiroideas, favoreciendo su migración y capacidad invasiva, su transformación epitelial- mesenquimatosa y la disminución en la expresión del NIS, lo que se traduce en una mayor frecuencia de invasión extratiroidea y de metástasis ganglionares.^{8,15}

Diversos estudios han mostrado que el carcinoma papilar de tiroides asociado a mutaciones de BRAF tiene una mayor agresividad biológica, asociado con invasión extratiroidea, multicentricidad, metástasis ganglionares, estadio avanzado, edad más avanzada a la presentación inicial, así como mayor riesgo de recurrencia, persistencia y mortalidad a largo plazo.^{8,15}

Alrededor de 30% (3- 85%) de los carcinomas papilares expresan RET/PTC que da origen a una proteína recombinante que permite la activación constitutiva de la vía MAPK en presencia de BRAF- cinasa funcional. Los oncogenes RET/PTC 1 y RET/PTC 3 son los más frecuentes y representan 90% del total de rearrreglos de RET/PTC que se encuentran en el carcinoma papilar de tiroides, se presentan con mayor frecuencia en pacientes pediátricos y en los que fueron expuestos a radiación. El RET/PTC3 se asocia mayormente con la variante folicular del carcinoma papilar mientras que el RET/PTC1 lo hace con la variante clásica y esclerosante difusa⁸.

La proteína RAS da origen a proteínas G que se localizan en la porción interna de la membrana citoplasmática y que participan en la señalización intracelular, se activa vía receptores de tirocincinasa. Las mutaciones puntuales en estos genes dan lugar a cambios conformacionales que condicionan que la proteína permanezca unida a GTP y en consecuencia, esté constitutivamente activada. Las mutaciones de RAS se han encontrado en alrededor de 20% de los adenomas y de los carcinomas foliculares, aunque también pueden ocurrir en la variante folicular del carcinoma papilar.⁸

El rearreglo de PAX 8/PPAR γ origina la proteína PFP: *PAX 8/PPAR γ fusión protein*, que se observa con mayor frecuencia en los tumores foliculares (35- 47%) y cuyo mecanismo de acción para la transformación neoplásica no ha ido precisado. Se observa también aunque con menor frecuencia en variantes oncocíticas y en el adenoma folicular.⁸

En cuanto a las variables relacionadas con el paciente se han encontrado asociados principalmente la edad y el género masculino.

El género masculino se asocia con una tasa de metástasis a distancia de más del doble con respecto al género femenino (9 vs 4% respectivamente).³

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en el departamento clínico de Endocrinología de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza.

DISEÑO: Se trata de un estudio de tipo observacional, retrospectivo, transversal abierto

OBJETIVO: Conocer los factores asociados a desarrollo de metástasis a distancia en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides en seguimiento en la consulta externa de Clínica de Cáncer de Tiroides del departamento de Endocrinología del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre 2006- 2013.

Nuestra población se conformo por pacientes de ambos géneros, mayores de 16 años de edad, que contaran con reporte histopatológico de cáncer diferenciado de tiroides, con al menos 1 año de seguimiento en nuestro servicio

No se incluyeron aquellos pacientes con cáncer anaplásico o medular. Se excluyeron del estudio a aquellos pacientes sin expediente clínico completo, con otros tipos de neoplasias primarias o con metástasis de primario desconocido.

Se sugirió incluir 10 pacientes por cada variable (total 12), que resulto en una muestra total de 120 pacientes entre casos y controles, con una relación de caso: control de 1:2 .Por conveniencia estadística se decidió incluir a todos aquellos pacientes en quienes se confirmo la presencia de metástasis a distancia de cáncer diferenciado de tiroides dada la rareza en la frecuencia de presentación.

Se revisaron los expedientes clínicos de aquellos pacientes que cumplieron los criterios de inclusión establecidos, y se lleno la hoja de recolección de datos con las variables del estudio que fueron: género, edad al diagnóstico de CDT, tipo de cirugía inicial, tamaño del tumor, tipo histopatológico, metástasis ganglionares, extensión extratiroidea, dosis inicial de ablación con yodo, tratamiento supresivo posterior con levotiroxina, rastreo con I 131 y tomografía computarizada del sitio de sospecha de lesiones metastásicas.

La captura de los datos clínicos recabados se realizó en el software Microsoft Office Excel 2007 y el software IBM SPSS Statistics versión 20, en el cual se crearon las bases de datos tanto de casos como de controles y se realizó el análisis estadístico utilizando medidas de tendencia central, de dispersión, frecuencias simples, así como de asociación (Odds ratio) con intervalo de confianza de 95%.

RESULTADOS

Se estudio un total de 142 pacientes que se encuentran en seguimiento por cáncer diferenciado de tiroides en el servicio de Endocrinología en el periodo comprendido entre 2006- 2013, conformándose un grupo con 48 casos con metástasis a distancia de cáncer diferenciado de tiroides y un grupo control de 94 pacientes sin metástasis.

En cuanto a las características demográficas de los sujetos estudiados se encontró que del total, el 84.5% (n=120) correspondían al género femenino y el 15.5% restante (n= 22) a varones, con una relación mujer: hombre 5.4:1 (Figura 1). En el grupo de casos se encontró que 39 eran mujeres (81.3%) y 9 hombres (18.8%), con una relación mujer: hombre de 4.3:1. En el grupo control 81 eran mujeres (86.2%), y los 13 restantes eran varones (13.8%), con una relación mujer: hombre 6.2:1. El OR para género masculino se reporto de 1.48 (IC 95% 0.566- 3.651).

En relación a la edad al diagnostico de cáncer diferenciado de tiroides de forma general se encontró una media de edad de 46.15 ± 14.73 años al diagnóstico de CDT, en un rango de 11 a 88 años. Por grupos de edad, el cáncer diferenciado de tiroides se presento predominantemente en pacientes entre la 4ª y 6ª décadas de la vida (figura 1). En los pacientes con metástasis a distancia se encontró una media de edad de 49.38 ± 18.5 años, siendo el paciente más joven diagnosticado a los 11 años de edad y el más viejo de 88 años. En el grupo control la media de edad fue 44.5 ± 12.71 años (rango 20- 83 años). En cuanto a grupos de edad se encontró que el 33.3% de los casos (n=16) eran menores de 45 años al momento del diagnóstico de CDT y el 66.7% (n= 32) restante mayores de 45 años; mientras que en el grupo control el 44.7% (n=42) eran menores de 45 años y el 55.3% (n=52) mayores de 45 años. El OR por grupo de edad fue de 1.61 (IC 0.782- 3.335) para aquellos mayores de 45 años.

Se realizo tiroidectomía total en 95.8% (n=46) de los casos y en el 4.2% restante (n=2) hemitiroidectomía; en tanto que en el grupo control se realizo tiroidectomía total en un 98.9% (n=93) y en uno hemitiroidectomía (1.1%). El OR para hemitiroidectomía fue de 4.043 con IC 95% de 0.357- 45.76.

El tamaño del tumor en centímetros en los pacientes con metástasis a distancia se encontró con una media de 3.35 ± 2.15 cm (rango 0.2 cm - 8 cm) 28 de ellos (58.3%) resultaron ser menores de 4 cm y 20 (41.7%) fueron mayores de 4 cm. En el grupo control la media fue de 2.8 ± 1.6 cm (rango de 0.3cm - 8.5 cm); el 71.3% (n=67) fueron menores de 4 cm y el 28.7% (n= 27) mayores de 4 cm. El OR para tumores mayores de 4 cm fue de 1.77 (IC 95% 0.857- 3.668).

El tipo histológico más frecuente en el total de pacientes correspondió al tipo papilar con un 92.3% (n=131), en segundo lugar el folicular con 4.9% (n=7) y en tercer lugar el tipo de células de Hürtle con 2.8% (n=4). (Figura 2)

En los pacientes con metástasis a distancia el tipo papilar correspondió a un 93.8% (n= 45) y el restante 6.2% (n=3) al tipo folicular (n=2) o de células de Hürtle (n=1). En el grupo control el tipo papilar se encontró en el 91.5% (n=86) mientras que el grupo de folicular/ células de Hürtle correspondió al 8% (n=8: 5 foliculares y 3 de células de Hürtle). El OR para otros tipos histológicos diferentes al papilar fue de 0.717 (IC 95% 0.181- 2.835).

En el grupo de casos se encontró que hasta el 81.3% (n=39) tenían metástasis ganglionares cervicales al diagnóstico, mientras que el 18.8% (n=9) no se encontraron metástasis Vs el grupo control en el que se reportaron metástasis ganglionares en el 37.2% (n= 35) y el restante 62.8% (n=59) no tenía. (Figura 3). El OR para las metástasis ganglionares fue de 7.305 (IC 95% 3.164- 16.866)

Así mismo se encontró que 32 de 48 pacientes con metástasis a distancia (66.7%) tuvieron extensión extratiroidea hacia tejidos blandos, y los restantes 16 (33.3%) no tuvieron, mientras que en el grupo control 40/94 pacientes (42.6%) se reporto con afección a tejidos blandos y el restante 57.4% (n=54) sin afección. (Figura 4). El OR para la presencia de extensión extratiroidea fue de 2.7 (IC 95% 1.306- 5.581).

En cuanto al tratamiento ablativo con yodo posterior a la cirugía en los pacientes con metástasis a distancia se observo que 5 pacientes no recibieron ablación con I^{131} , 4 recibieron ablación con una dosis menor a 100 mCi y 39 recibieron ablación con más de 100 mCi, que corresponden al 10.5%, 8.3% y 81.3% respectivamente. En el grupo

control 6 no recibieron, 1 recibió una dosis menor a 100 mCi y los restantes 87 recibieron dosis mayores a 100 mCi, que corresponden al 6.4%, 1.1% y 92.6% respectivamente. El OR se reporto de 2.868 (IC95% 0.996- 8.25).

El tratamiento supresivo de TSH con levotiroxina se encontró adecuado en el 81.3% de los pacientes con metástasis a distancia (n= 39); mientras que en el grupo control el 92.6 % (n= 87) se encontró adecuada supresión. El OR en caso de supresión inadecuada se reporto de 2.868 (IC95% 0.996- 8.25).

Para la detección de metástasis a distancia en el grupo de casos se encontró que hasta el 79.2% (n= 38) el diagnostico se realizo por tomografía computarizada y que el 20.8% restante se realizo por rastreo corporal total. Del grupo control solo 12 pacientes (12.8%) contaban con tomografía computarizada torácica sin presencia de lesiones sugerentes de actividad metastásica.

De los pacientes con metástasis que contaban con rastreo corporal total con I^{131} correspondió un total de 87.5%, de los cuales el 33.3% (n=16) se reporto positivo y el 54.2% (n=26) negativo o sin captación. El 12.5% no se realizo rastreo corporal total. En el grupo control el 97.9% (n=92) contaban con rastreo corporal total negativo a actividad metastásica y solo 2 (2.1%) no contaban con el mismo.

De los pacientes con metástasis se encontró metástasis a un solo sitio en 93.8% de los pacientes (n=45), el 4.2% (n=2) a dos sitios y solo un paciente (2.1%) a tres sitios.

El lugar más frecuente de metástasis fue a pulmón en un 98% (n= 47), a hueso en un 4.2% (n=2), a SNC 6.3% (n=3: 1 en parénquima cerebral, 1 en hipófisis y 1 en médula espinal). La suma de los porcentajes es mayor a 100 por aquellos pacientes que presentaron metástasis: a dos sitios presentando uno afección a pulmón + cerebro y el otro hueso + SNC; e incluso a tres sitios con afección a nivel pulmonar + hueso + hipófisis.

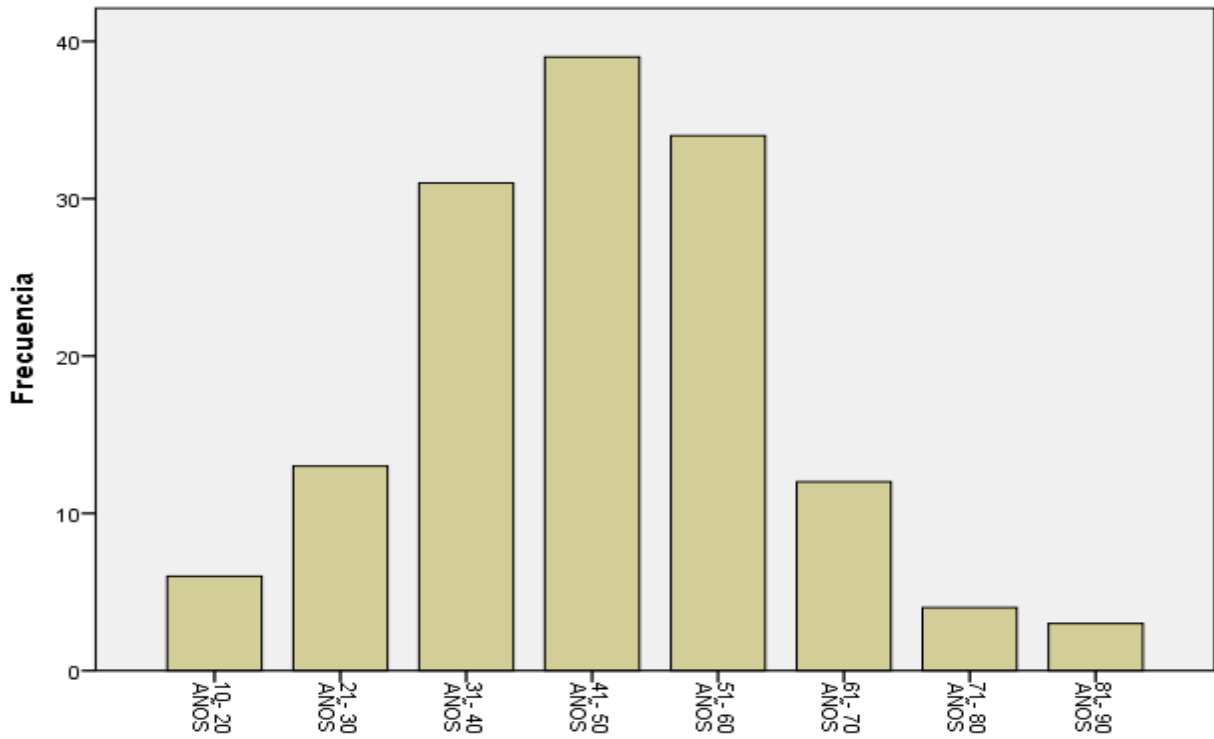


Figura 1. Distribución de los pacientes (n= 142) con cáncer diferenciado de tiroides por grupos de edad.

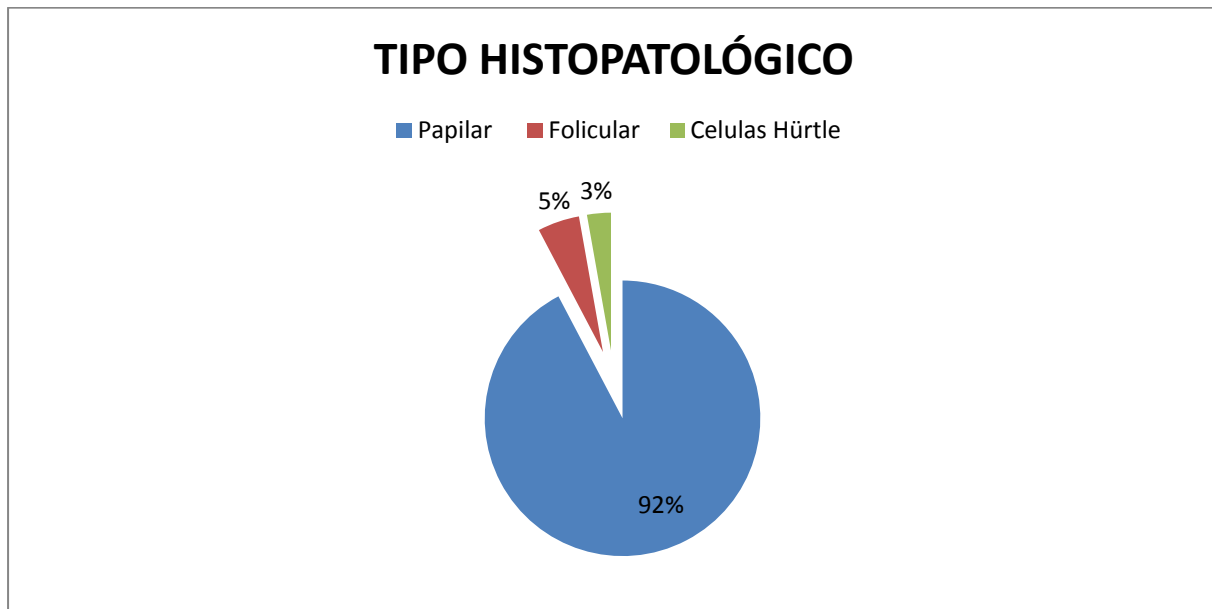


Figura 2. Distribución de acuerdo a tipo histopatológico.

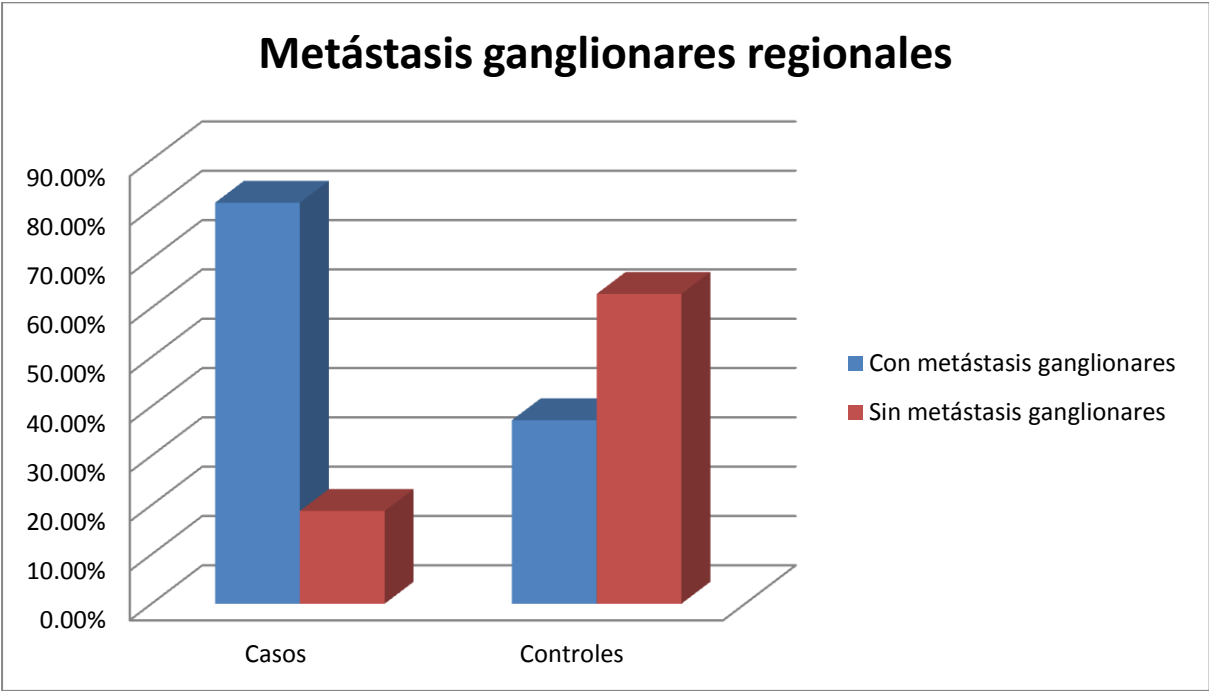


Figura 3. Pacientes con y sin metástasis ganglionares.

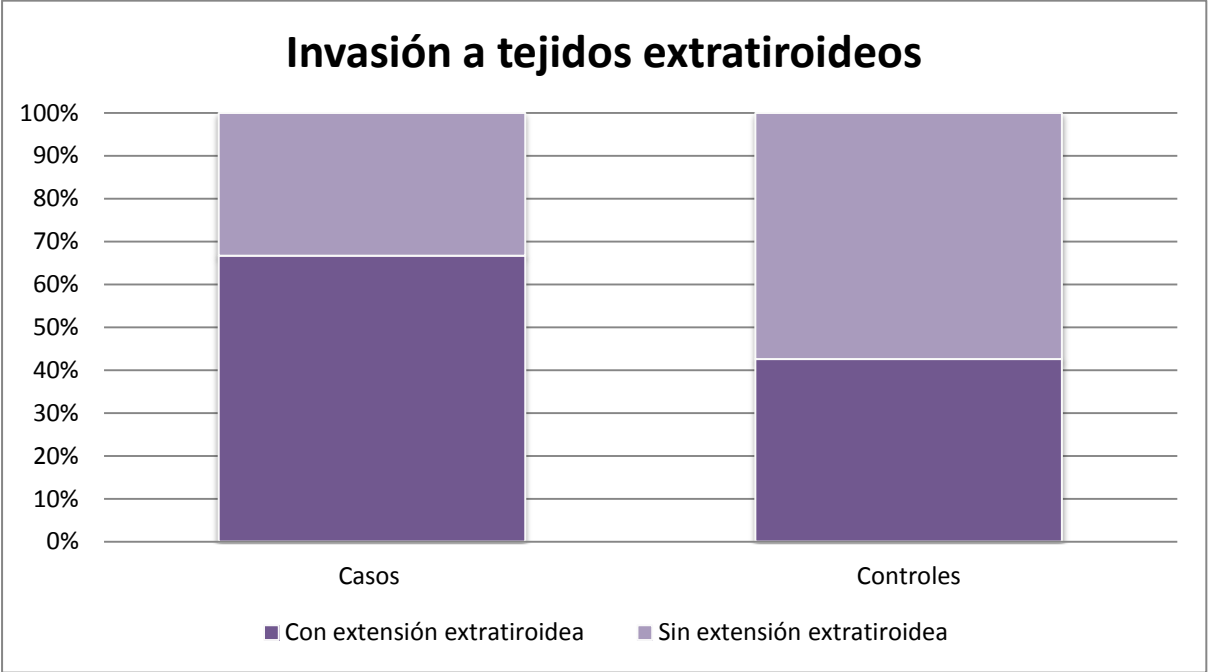


Figura 4. Pacientes con y sin extensión extratiroidea.

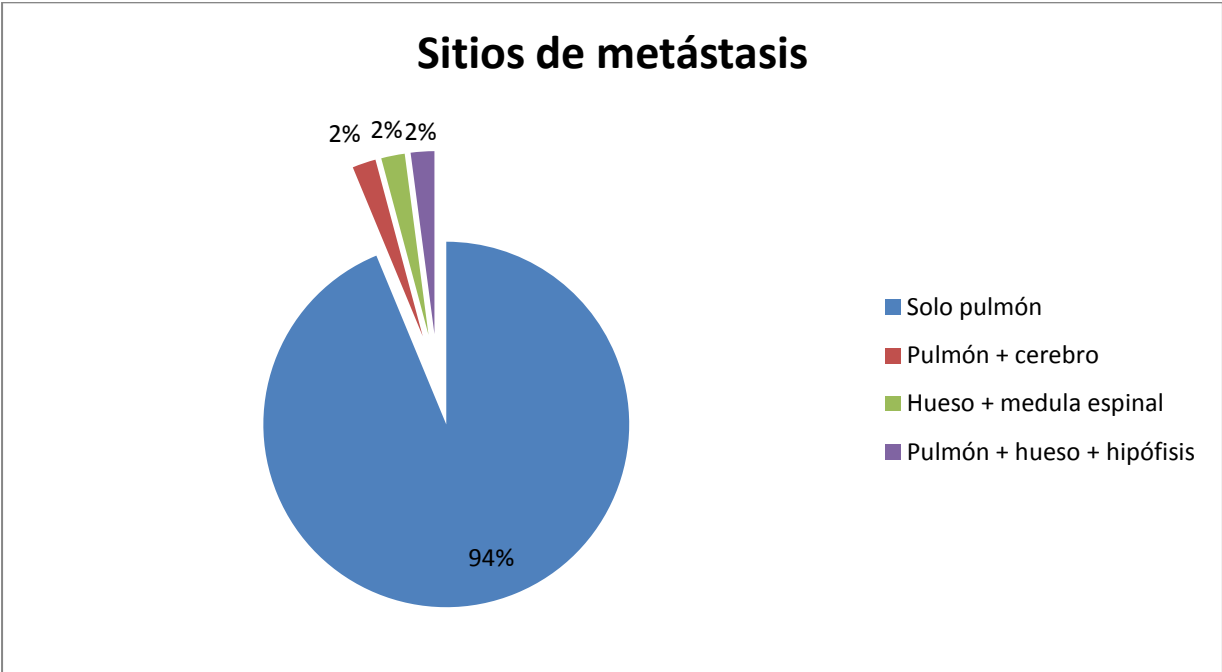


Figura 5. Sitos de afección de metástasis de CDT.

DISCUSIÓN

El cáncer diferenciado de tiroides es la neoplasia endocrina más común. En general el pronóstico suele ser bueno, reportándose en múltiples series una supervivencia cáncer específica a 10 años de hasta del 90%.³

Sin embargo 4 a 9% de los pacientes pueden presentar metástasis a distancia al momento del diagnóstico, teniendo como consecuencia un peor pronóstico, correspondiendo a este grupo de pacientes la mayoría de muertes cáncer-específica;¹³ Durante el seguimiento a largo plazo se ha reportado frecuencia de metástasis a distancia entre 7- 23%.¹² En nuestro estudio se encontró una frecuencia de 3.7%, que es menor a la reportada a nivel mundial, lo que probablemente puede ser explicado por haberse realizado el estudio en un solo centro de atención de salud.

En el año 2002 en México se reportaron 1937 casos de cáncer de tiroides de 108,064 neoplasias malignas de cabeza y cuello estudiada en el Instituto Nacional de Cancerología, con una relación mujer- hombre de 4.4- 1, con frecuencia máxima entre los 41 y 50 años, y con reporte en el mismo año de 460 muertes por cáncer tiroideo, con una tasa de mortalidad de 0.4 por 100,000 habitantes.⁴

Nuestro estudio mostró una afección a género femenino hasta en un 84.5%, con una relación mujer: hombre de 5.4:1. De acuerdo al grupo de edad la mayor parte de los pacientes con CDT se encontraba al momento del diagnóstico entre los 30 y los 60 años, con un pico entre los 41 y 50 años que coincide con la estadística nacional e internacional,^{2, 4} encontrándose los extremos de la vida (11 y 88 años) en el grupo de casos con metástasis. Se encontró diferencia en la edad media entre el grupo con metástasis con respecto a los controles, siendo 49.38 ± 18.5 años y 44.5 ± 12.71 años, respectivamente, sin alcanzar significancia estadística. El Odds ratio reportado para género y edad no se encontró estadísticamente significativo para el desarrollo de metástasis a distancia en nuestro estudio.

Respecto al tratamiento quirúrgico encontramos en el grupo de casos que el 95.8% (n=46) se les realizó tiroidectomía total mientras que en el 4.2% restante (n=2) se

realizó solo hemitiroidectomía; en tanto que en el grupo control la tiroidectomía total fue en el 98.9% (n=93) y solo en uno hemitiroidectomía (1.1%). El OR no fue estadísticamente significativo entre ambos.

Las características histopatológicas evaluadas fueron:

- Tamaño del tumor primario
- Tipo histológico
- Metástasis a ganglios regionales
- Extensión extratiroidea (afección a tejidos blandos)

La media del tamaño del tumor fue mayor en el grupo con metástasis a distancia en comparación con aquellos sin metástasis, 3.35 ± 2.15 cm y 2.8 ± 1.6 cm respectivamente. El punto de corte de 4 cm se estableció de acuerdo a la clasificación TNM¹ encontrándose mayor prevalencia de tumores mayores de 4 cm en el grupo de casos con respecto a los controles (41.7% vs 28.7% respectivamente) sin llegar a ser estadísticamente significativo con un OR de 1.77 (IC 95% 0.857-3.668).

El CDT se conforma por los siguientes tipos histológicos, en primer lugar lo ocupa el tipo papilar en un 85%, el tipo folicular en segundo con un 10% y 3% corresponde al subtipo de células de Hürtle o células oxifílicas.¹ En nuestro estudio se encontró una mayor frecuencia del tipo papilar en un 92.3%, en segundo lugar el folicular con 4.9% y en tercer lugar el tipo de células de Hürtle con 2.8%.

Se reportaron metástasis ganglionares en cadenas cervicales con una mayor frecuencia en el grupo de pacientes con metástasis a distancia en el 81.3% comparado con los controles que las presentaron en un 37.2%. De acuerdo a lo resultados de nuestro estudio la presencia de metástasis ganglionares detectadas durante la cirugía inicial confiere un riesgo 7.3 veces mayor de desarrollar metástasis a distancia durante el seguimiento.

Así mismo la extensión extratiroidea se encontró que confiere un riesgo de 2.7 veces para el desarrollo de metástasis a distancia, con un frecuencia mayor en el grupo de casos (66.7%) vs los controles (42.6%).

En comparación con un estudio realizado por Ito en Japón ¹⁶ con 5768 pacientes en seguimiento a 10 años con cáncer papilar de tiroides la presencia de metástasis ganglionares regionales fue el principal factor pronóstico para recurrencia tanto local como a distancia en mujeres menores a 55 años, mientras que en los varones se asoció la extensión extratiroidea como factor pronóstico para recurrencia en órganos a distancia; lo que coincide en dos puntos con lo encontrado en nuestro estudio acerca del riesgo conferido por las metástasis ganglionares y extensión extratiroidea.

Parte del tratamiento del CDT es la ablación postquirúrgica con yodo en aquellos pacientes considerados como de alto riesgo. ¹ En nuestro estudio se encontró que al menos 5 pacientes en el grupo de casos y 6 en el grupo control, no recibieron ablación con yodo por considerarse de bajo riesgo. De los restantes, en ambos grupos, la mayoría recibió ablación con una dosis igual o mayor de 100 mCi, 81.3% de los casos y 92.6% de los controles. El OR no mostro ser estadísticamente significativo.

Durante el seguimiento y también como parte del tratamiento del CDT se ha sugerido mantener una supresión con levotiroxina de TSH de <0.1 mUI/L en aquellos pacientes de alto riesgo, y de 0.1- 0.5 mUI/L en pacientes de bajo riesgo.¹ En nuestro estudio se encontró que la terapia supresiva fue adecuada en el 81.3% de los casos y en el 92.6% de los controles, nuevamente sin ser estadísticamente significativo el que los pacientes tuvieran una supresión inadecuada para el desarrollo de metástasis a distancia durante el seguimiento.

Para la detección de metástasis a distancia, 79.2% de los casos contaba con tomografía computarizada, se realizó de tórax en 37/38 pacientes, de cráneo en 2/38, y en una se realizó tomografía de cadera por haber mostrado captación en el rastreo corporal total a nivel de ambos huesos iliacos. El patrón miliar fue el predominante en aquellos pacientes con tomografía computarizada de tórax. En los dos pacientes que presentaron afección ósea se trató de lesiones líticas. De los pacientes con afección a SNC uno presento lesiones a nivel de parénquima cerebral en hemisferio derecho, otro a nivel de hipófisis y uno en medula espinal a nivel lumbar.

En el 20.8% restante el diagnóstico de metástasis a distancia se realizó por mostrar captación de radioyodo a nivel pulmonar.

El 66.6% (n=32) contaba con ambos estudios, tomografía computarizada y rastreo corporal total con I ¹³¹. De éstos, 26 presentaban tomografía positiva (pulmón) y rastreo negativo, lo cual indicaría que este gran porcentaje de pacientes no captantes quedarían fuera del tratamiento convencional con I ¹³¹.

En un análisis posterior del mismo grupo de estudio de Ito ¹⁷ se encontró la presencia de metástasis pulmonares en el 2% de los pacientes y a hueso en un 0.6%. Encontrándose como factores de significancia pronóstica para el caso de metástasis pulmonares el género masculino, extensión extratiroidea, tamaño >2 cm y metástasis en ganglios regionales, mientras que para las metástasis óseas se encontró asociado la extensión extratiroidea, metástasis a ganglios regionales y un tamaño del tumor >4 cm. En cuanto a nuestro grupo de estudio se puede mencionar que prácticamente la totalidad de casos presento enfermedad metastásica pulmonar, sin encontrarse mayor afección por género ni por tamaño de tumor. Las metástasis ganglionares fue el principal factor de riesgo presentándose hasta en el 81% de los casos y mostro ser significativo estadísticamente. En los dos pacientes que presentaron afección ósea se trataba de un hombre y una mujer, ambos con un tumor >4 cm y uno con extensión extratiroidea.

Finalmente en el grupo control, solo el 12.8% contaban con tomografía computarizada negativa a presencia de metástasis. El 97.9% contaban con rastreo corporal total con I ¹³¹ negativo o sin captación, en el contexto de un paciente con tiroglobulina menor de 2 ng/dL y anticuerpos antitiroglobulina negativos.

CONCLUSIÓN

La enfermedad metastásica se ha asociado con un pronóstico menos favorable en especial entre los pacientes de mayor edad y en lesiones no captantes de radioyodo, debido a que esta situación interfiere en la calidad de vida con un aumento en la morbilidad e incluso en aumento en la mortalidad asociada a este tipo de cáncer así como por la falta de opciones terapéuticas ante la ausencia de captación de yodo.

La importancia de identificar oportunamente a aquellos pacientes en riesgo de desarrollar metástasis a distancia de cáncer diferenciado de tiroides radica en las complicaciones y discapacidad que conlleva la enfermedad metastásica a una edad temprana y en especial durante la edad laboral, tanto a nivel pulmonar por la discapacidad respiratoria que produce, como el riesgo aumentado de fracturas en aquellos pacientes con afección ósea.

Por lo que es importante detectar de manera temprana a aquellos pacientes que presentan factores de riesgo para desarrollo de enfermedad metastásica. En nuestra población se encontraron como factores de riesgo significativo las metástasis ganglionares y la extensión extratiroidea, que coincide con lo reportado en los estudios realizados por Ito^{16, 17} en Japón y por Lang¹⁸ en Hong Kong, en este último relacionándose más que con factores de riesgo, con sobrevida.

Se requieren de más estudios para estimar si existen otros factores de riesgo asociados con desarrollo de enfermedad metastásica así como para valorar sobrevida y mortalidad en este grupo específico de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009; 19: 1167- 214.
2. Hogdson NC, Button J, Solórzano CC. Thyroid cancer: is the incidence still increasing? *Ann Surg Oncol*. 2004; 11:1093-1097.
3. Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid Cancer Epidemiology and Prognostic variables. *Clinical Oncology*. 2010;221:395- 404.
4. Mohar A, Frías- Mendivil M, Suchil- Bernal L, et al. Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de cancerología de México. *Salud Pública Méx* 1997; 39:253-258.
5. Tirado L, Granados M. Epidemiología y Etiología del Cáncer de la Cabeza y el Cuello. *Cancerología*. 2007;2: 9-17.
6. Registro Histopatológico de neoplasias Malignas en México 2002. Disponible en: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/rhnm-01/rhnm-01.htm>
7. Lang BH, Lo C, Chan WF. Staging systems for papillary thyroid carcinoma. A review and comparison. *Ann Surg*. 2007; 245:366-78.
8. Pérez B, Saenz T. Mecanismos moleculares de la transformación neoplásica en el carcinoma diferenciado de tiroides, en *Tópicos Selectos en Endocrinología Molecular*. Editorial Alfil. México, D.F. 2012. Pp 199- 211.
9. Haq M, harmer C. Differentiated Thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. *Clinical Endocrinology* 2005; 63:87- 93.
10. Vrachimis A, Werner K, Jürgens H, Schoeber O, et al. Cerebral Metastases From Thyroid Carcinoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2013; 110(50): 861-6.
11. Somng HJ, Xue YL, Xu YH, et al. Rare metastases of differentiated Thyroid carcinoma: pictorial review. *Endocrine- related Cancer*. 2011;18: R165- R174.
12. Sampson E, Brierley JD, Le LD, et al. Clinical Management and Outcome of Papillary and Follicular (Differentiated) Thyroid Cancer Presenting With Distant Metastasis at Diagnosis. *Cancer*. 2007; 110:1451-6.

13. Kallel F, Hamza F, Charfeddine S, et al. Clinical features of bone metastasis for differentiated thyroid carcinoma: A study of 21 patients from a Tunisian center. *Indian J Endocrine Metab.* 2014; 18: 185-90.
14. Kalender E, Zeki Y, Elboga U, et al. Lung metastases in patients with differentiated thyroid carcinoma and evaluation of response to radioiodine therapy. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2012;31(6):328- 331.
15. Phay JE, Ringel MD. Metastatic mechanism in follicular cell- derived thyroid cancer. *Endocrine Related Cancer.* 2013; 20:R307- R319.
16. Ito Y, Kudo T, Takamura Y, et al. Prognostic Factors of Papillary Thyroid Carcinoma Vary According to Sex and Patient Age . *World J Surg.* 2011; 35:2684- 1690.
17. Ito Y, Kudo T, Kobayashi K, et al. Prognostic Factors for Recurrence of Papillary Thyroid Carcinoma in the Lymph Nodes, Lung, and Bone: Analysis of 5.768 Patients with average 10- Year Follow-up. *World J Surg.* 2012; 36:1274- 1278.
18. Lang BH, Wong KP, Cheung CY, et al. Evaluating the Prognostic Factors Associated with Cancer- specific Survival of Differentiated Thyroid Carcinoma Presenting with Distant Metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20:1329-1335.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA

FACTORES ASOCIADOS A DESARROLLO DE METASTASIS A DISTANCIA EN PACIENTES CON CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

Nombre: _____ Afiliación: _____

Género: HOMBRE___ MUJER___ Edad al diagnostico de CDT: _____

CIRUGÍA: Fecha: _____

Tiroidectomía: Total ___ Otra: especifique: _____

HISTOPATOLOGIA

Tipo celular: Papilar ___ Otro: especifique: folicular___ Células de Hürtle___

Tamaño de tumor primario en centímetros: _____

Metástasis a ganglios linfáticos: NO___ SI___

Metástasis a distancia: NO___ SI___ : (pulmón) (hueso) (cerebro)(otros: _____)

RADIOYODO Fecha: _____ Dosis(mCi): _____

TSH suprimida: SI ___ NO ___

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA: NO___ SI___

Sitio anatómico: _____

RASTREO CORPORAL TOTAL: NO___ SI___

Resultado NEGATIVO___ POSITIVO___ Sitio de captación: _____