



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA NUCLEAR

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RECURRENCIA
POR CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN
PACIENTES DEL INCAN DEL 2009 A 2010**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR**

PRESENTA:

DRA. QUETZALI GABRIELA PITALÚA CORTÉS

DR. FRANCISCO OSVALDO GARCÍA PÉREZ

DIRECTOR DE TESIS

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO



MÉXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Contenido

MARCO TEÓRICO:.....	3
Epidemiología.....	3
El Cáncer Diferenciado.....	4
Factores pronósticos y estadificación.....	5
Tratamiento del CDT.....	7
Cirugía.....	8
Ablación.....	8
Radioterapia.....	13
Seguimiento.....	14
Recurrencia.....	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
HIPÓTESIS.....	18
OBJETIVO GENERAL.....	18
OBJETIVO ESPECÍFICO.....	18
MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIÓN.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RECURRENCIA POR CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN PACIENTES DEL INCAN DEL 2009 A 2010

MARCO TEÓRICO:

El Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT) es el cáncer endócrino más frecuente, representa cerca del 1% del total de los tumores malignos. Lo más común, es que los pacientes presenten excelente pronóstico y sobrevida, más del 90% a 10 años.¹ Aproximadamente un tercio de los pacientes con este diagnóstico eventualmente presenta recurrencia. La incidencia del cáncer tiroideo está aumentando rápidamente, más que cualquier otro tipo de cáncer en mujeres, en Estados Unidos.²

Epidemiología

En México existen pocos datos epidemiológicos sobre la incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer de tiroides. En el Instituto Nacional de Cancerología se evaluó la prevalencia de 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 octavo lugar de las neoplasias malignas que se presentan en las mujeres.³

El Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) que se instauró en 1994, informó en su compendio sobre morbilidad del cáncer/RHNM/2001, el registro de 1942 casos de cáncer de tiroides con prevalencia de 1.9 casos por 100 000 habitantes, y una frecuencia de 2.35% entre todas las neoplasias malignas en mujeres. Entre los hombres

existieron 363 casos de cáncer tiroideo, siendo la prevalencia de 0.7 casos por 100 000 habitantes y la frecuencia de 1.01% entre todas las neoplasias malignas informadas en hombres. El cáncer de tiroides ocupó el lugar vigésimo tercero entre todas las causas de neoplasias malignas en hombres. En el año 2002 el RHNM reportó 459 muertes por cáncer tiroideo (144 muertes en hombres y 315 en mujeres), lo que correspondió al 0.78% del total de muertes por cáncer en ese año (58 599 muertes por cáncer de acuerdo con los datos del INEGI).⁴

El Cáncer Diferenciado

El cáncer diferenciado es la forma más común del cáncer tiroideo e incluye al carcinoma papilar y al carcinoma folicular, que suelen relacionarse con excelente pronóstico. La mayoría de los casos ocurre en pacientes del sexo femenino, en una relación 5.9:1, y la máxima frecuencia entre los 31 y 60 años.

El carcinoma papilar y sus variantes representa el 80.3%, mientras que el carcinoma folicular y sus variantes el 2.4%. La frecuencia relativa de carcinoma folicular es mayor en regiones donde la dieta es escasa en yodo, mientras que la exposición a la radiación se ha vinculado con el cáncer diferenciado, sólo 1.8 a 10% de los expuestos lo desarrollan clínicamente.

El cáncer suele permanecer confinado a la glándula por largo tiempo, pero a medida que avanza la edad en la que se hace evidente la enfermedad clínica, se relaciona con mayor agresividad local y mayor capacidad metastásica.

Factores pronósticos y estadificación.

La sobrevida y el periodo libre de enfermedad de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides tratados de manera efectiva, usualmente es favorable. La sobrevida a 10 años de del 80 – 90%. Sin embargo del 5 – 20 % de los pacientes desarrollan recurrencia local o regional, y del 10 – 15 % metástasis a distancia. 9% de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides muere por esta enfermedad.

Es importante evaluar los riesgos de muerte y recurrencia de la enfermedad en cada paciente con CDT usando los sistemas pronósticos existentes. Esto nos permite tomar las decisiones correctas para el tratamiento adecuado de cada paciente.

Factores pronósticos:

- **Edad:** La edad al momento del diagnóstico es uno de los más consistentes factores pronósticos. El riesgo de recurrencia y muerte aumenta con la edad, particularmente después de los 40 años. Niños, antes de los 10 años, están en mayor riesgo de recurrencia que los niños mayores o adolescentes.
- **Género:** El género masculino ha sido reportado como factor de riesgo independiente en algunos, pero no todos los estudios.
- **Histología:** El pronóstico del carcinoma papilar de tiroides (CPT) es mejor que el del carcinoma folicular de tiroides (CFT). Sin embargo, si los efectos de la edad y la extensión del tumor al momento del diagnóstico se ignoran, las tasas de supervivencia son comparables. En el grupo de CPT, pobre pronóstico se asocia con tipos histológicos específicos (células altas, Columnares, entre otros), y el grado de diferenciación celular e invasión vascular. Los carcinomas pobremente

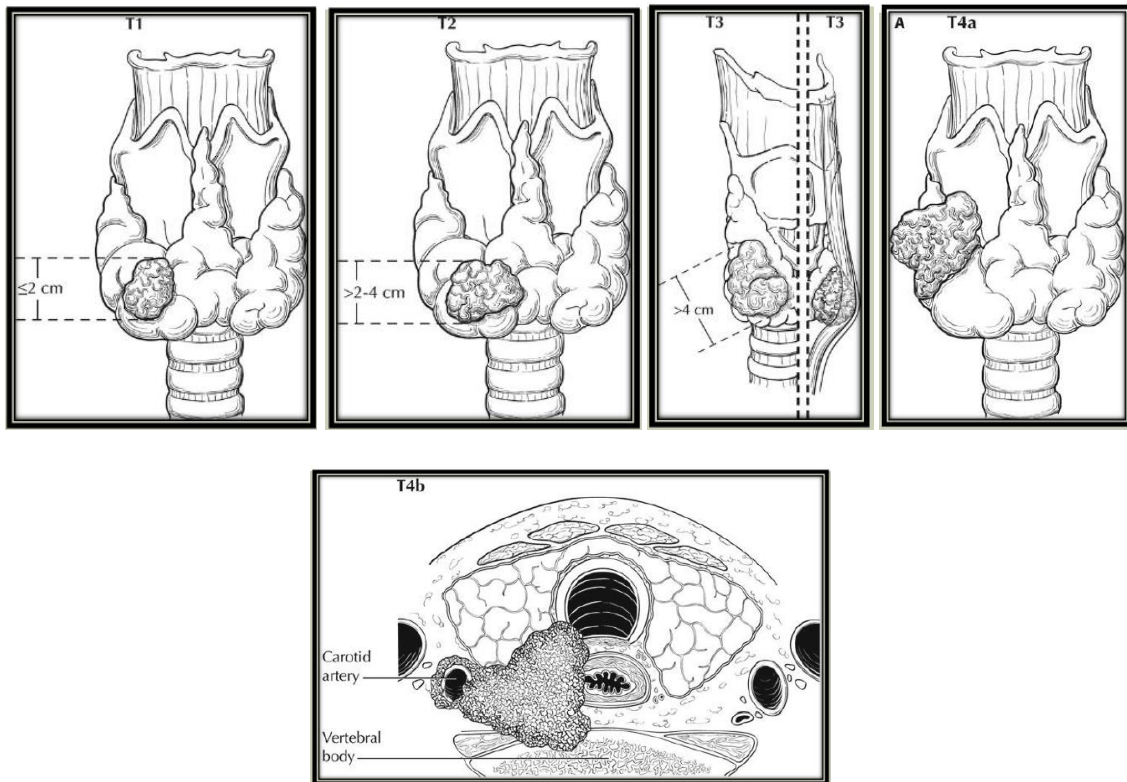
diferenciados y folicular oncocítico (Células de Hurthle) también se asocian a pobre pronóstico.

- **Extensión tumoral:** El riesgo de recurrencia y mortalidad se correlaciona con el tamaño del tumor primario. Invasión extratiroidea, metástasis ganglionares y metástasis a distancia son importantes factores pronósticos.⁵

Sistemas de Estadificación:

Se han propuesto varios sistemas de estadificación para los pacientes de CDT, y continúan evolucionando. Los usados más comúnmente son:

- **TNM:** Tamaño tumoral, metástasis ganglionares y a distancia.⁶



- **AMES:** Edad de presentación, Metástasis, Extensión, Tamaño del tumor primario.

	Bajo Riesgo	Alto Riesgo
Edad	< 40 años	> 40 años
Sexo	Femenino	Masculino
Extensión	Intratiroideo, sin invasión capsular	Invasión capsular, extensión extratiroidea
Metástasis	No	Regionales/Distancia
Tamaño	< 2 cm	> 4 cm
Grado	Bien diferenciado	Pobremente diferenciado

- **MACIS:** Metástasis, Edad de presentación, Cirugía realizada, Invasión (extratiroidea), Tamaño tumoral.
- **EORTC:** Organización Europea para la Investigación y Tratamiento de la Metodología del Cáncer.
- **AGES:** Edad de presentación, grado del tumor, Extensión, Tamaño del tumor primario.

Cualquiera de estos sistemas puede ser usado para asignar a los pacientes bajo o alto riesgo, basados en los factores pronósticos bien establecidos, pero el TNM y MACIS probablemente tienen el mejor uso pronóstico.⁷

Tratamiento del CDT

Los objetivos de la terapia inicial del CDT son: remover el tumor primario, minimizar la morbilidad relacionada al tratamiento, permitir la estadificación precisa, facilitar el tratamiento ablativo con radioyodo, minimizar el riesgo de recurrencia de enfermedad y diseminación metastásica.⁸

Cirugía

El CDT se trata inicialmente con cirugía (tiroidectomía total y disección ganglionar), seguido de terapia con radioyodo en pacientes con riesgo alto de persistencia o recurrencia.⁹ La cirugía continúa siendo el primer tratamiento potencialmente curativo. La lobectomía total es el mínimo tratamiento para el CDT; la lobectomía subtotal no debe ser realizada, ya que el riesgo de recurrencia, inclusive para tumores de bajo riesgo, es muy alto. La lobectomía puede ser el tratamiento adecuado para el microcarcinoma papilar, únicamente si es unifocal y confinado a la glándula, sin infiltración linfática. Para los pacientes con tumores de alto riesgo, la tiroidectomía total no sólo reduce el riesgo de recurrencia, sino también mejora la supervivencia. Otra ventaja de la tiroidectomía total es que facilita el seguimiento usando tiroglobulina sérica y rastreos diagnósticos con radioyodo. El principal argumento en contra de la cirugía radical, es la morbilidad, la parálisis cordal ocurre en 1-3% de los pacientes, hipocalcemia permanente en 1-6% después de la tiroidectomía total. Si existe enfermedad ganglionar, ya sea que se demuestre clínica o radiográficamente, así como durante la cirugía, en la cadena cervical profunda, se debe realizar una disección de cuello modificada preservando el esternocleidomastoideo, nervio espinal accesorio, y la vena yugular interna.¹⁰

Ablación

La administración de radioyodo a pacientes con CDT después de tiroidectomía total se da principalmente por 3 razones: la primera, para erradicar los remanentes de tejido

tiroideo normal (ablación), con el fin de alcanzar niveles séricos de tiroglobulina indetectables; segunda, para irradiar cualquier foco neoplásico, y así disminuir el riesgo de recurrencia; y tercero, realizar rastreo corporal total con I-131, para carcinoma persistente¹¹. La controversia de la ablación, involucra la administración de I-131 para eliminar el tejido tiroideo residual en pacientes sin evidencia de éste.¹²

En 1997, Mazzaferri reportó un estudio de 1004 pacientes con CDT, con tres brazos, los pacientes que no recibieron tratamiento médico postoperatorio, los que recibieron sustitución de hormona tiroidea, y a los que se les administró ablación con 1.1-7.2 GBq (30-200mCi) de I-131. La mediana de seguimiento fue a 21.3 años, 18.7 años y 14.7 años respectivamente. En el grupo que recibió ablación con I-131, sin importar la dosis, la recurrencia fue significativamente más baja, menos pacientes desarrollaron metástasis a distancia, y hubo menos muertes por cáncer que en los otros grupos. En general, se acepta que la ablación tiene un efecto claramente benéfico en pacientes con múltiples factores de riesgo, como extensión extratiroidea, metástasis linfáticas, y/o metástasis pulmonar micronodular (estadio 2 y 3).¹³

En los últimos años, se ha reconocido que ciertas estirpes histopatológicas, como el carcinoma papilar de células altas (columnares) y el escleroso, así como el carcinoma de células de Hürthle, están asociadas con incremento en el riesgo de recurrencia y de mala respuesta al tratamiento, posiblemente por la poca efectividad de atrapar el radioyodo, y consecuentemente una disminución en la dosis absorbida del tumor. Tabla 1.¹⁴

Tabla 1. Concentración de I-131 por tipo histológico.

Usualmente concentran I-131	Usualmente no concentran I-131	Nunca concentran I-131
Carcinoma papilar: <ul style="list-style-type: none"> • Morfología clásica • Variante folicular y encapsulado • Variante esclerosa difusa 	Carcinoma papilar variante de Células Altas o Células Columnares. Carcinoma de Células Hürthle. Carcinoma pobremente diferenciado (Insular).	Carcinoma medular. Carcinoma anaplásico.

No existe acuerdo con relación a las indicaciones específicas por grupos de riesgo ni la forma óptima de administrar el I-131, pero existe acuerdo en que la dosis debe guardar relación con el volumen estimado de tejido tiroideo remanente, al tiempo que su eficacia es inversamente proporcional a éste volumen y directamente proporcional a los títulos de TSH:

Dosis calculada: La actividad del radioyodo que debe ser administrada es determinada por una fórmula dosimétrica que relaciona la masa y la captación tiroidea residual, la energía de la radiación beta, la vida media efectiva del I-131 y una constante multifactorial:

$$D = \frac{(73.8) (E\beta) (T^{1/2} ef) (A)}{m/capt}$$

Donde: D= Dosis en cGy; 73.8= Constante multifactorial; E β = Energía beta; T $^{1/2}$ ef= Vida media efectiva del I-131; A= Actividad en mCi; m= masa de tejido tiroideo en gramos; capt= % de captación por tejido tiroideo.

El uso de este esquema permite que el paciente reciba la dosis efectiva para la ablación, evitando dosis excesivas o subóptimas. De este modo, un esquema terapéutico que considere cálculos dosimétricos sería el más conveniente, sin embargo, en muchos casos es imposible obtener datos confiables del volumen del tumor para una determinación dosimétrica satisfactoria, por lo que en la práctica se utilizan esquemas con dosis fijas.

Dosis fija baja: Diversos autores han propuesto dosis de 30 mCi; como ventajas, se cita una menor irradiación corporal total y la posibilidad de administrarla de manera ambulatoria, sin embargo con más probabilidad el paciente requerirá dosis repetidas para lograr la ablación total.

Dosis fija alta: Es el esquema más comúnmente adoptado. Tal estrategia ha demostrado una alta eficacia para eliminar el tejido tiroideo remanente y minimiza la probabilidad de repetir la administración de radioyodo. Este esquema varía en función de la extensión de las lesiones, previa a la cirugía: si se documentó sólo tumor en la tiroides y se presume existe remanente sólo en el lecho tiroideo se recomienda una dosis de 100 a 150 mCi; si existía afectación de los ganglios regionales, la dosis es de 150-175 mCi; si se ha documentado enfermedad metastásica en pulmones se usa 175 a 200 mCi; pero si la enfermedad metastásica se ubica en hueso, se utilizan 200 a 350 mCi.¹⁵

La ablación exitosa se define como la combinación de niveles séricos de tiroglobulina indetectables, después de la estimulación de tirotropina y resultados negativos en el ultrasonido de cuello, después de 6 a 12 meses después de la administración de I-131. Cuando se cumplen estos criterios, aproximadamente sólo el 1% de los pacientes presentan recurrencia.¹¹

Efectos secundarios de la terapia con I-131

Los efectos secundarios que se llegan a presentar usualmente son mínimos y transitorios. Náuseas y dolor gástrico se pueden presentar después de la terapia con I-131, con duración de pocos días. Sialoadenitis también es frecuente, con dolor y crecimiento de las glándulas salivales, pero raramente progresa a xerostomía; como profilaxis se aumenta la ingesta de líquidos y jugo de limón. Pérdida del gusto se puede presentar, pero usualmente dura pocos días. En el caso de remanentes voluminosos, se puede presentar edema de cuello, lo que se puede prevenir con terapia con cortico esteroides. En el caso de metástasis vertebrales o cerebrales, las complicaciones neurológicas se pueden prevenir con corticoterapia, inclusive cuando se utiliza rhTSH.

Se encuentra estrictamente contraindicado en mujeres embarazadas y en lactancia. En los hombres, repetidas dosis de I-131 se ha asociado con discapacidad para la espermatogénesis e incremento en los niveles de Hormona Folículo Estimulante. En mujeres, falla ovárica transitoria, principalmente en mujeres pre menopáusicas; también se ha observado menopausia temprana después del tratamiento con I-131. La única anomalía observada entre mujeres embarazadas después del tratamiento de CDT es un aumento en la frecuencia de abortos en mujeres que se embarazan dentro del primer año posterior al tratamiento con I-131.

Estudios de cohortes grandes de pacientes con CDT tratados con I-131, han demostrado un incremento significativo en el riesgo de desarrollar tumores sólidos y

leucemias con altas dosis acumuladas de radioyodo, especialmente cuando se asocia con radioterapia externa.¹⁶

Una leve disminución en el conteo de plaquetas y células blancas puede ocurrir posterior a la terapia con I-131, pero regularmente es transitoria y asintomática. La administración de grandes dosis de I-131 puede ser seguida por una supresión más severa de la médula ósea con anemia, sin embargo típicamente es reversible y no se requieren transfusiones sanguíneas. Una depresión hematológica grave es improbable cuando la dosis recibida en médula ósea es menor a 200 cGy.¹⁷

Radioterapia

El uso de la radioterapia externa para el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides no es frecuente, excepto como tratamiento paliativo para enfermedad localmente avanzada, o enfermedad irreseccable. Hay reportes de respuesta entre pacientes con enfermedad localmente avanzada, demostrando que mejora el periodo libre de enfermedad y la sobrevivencia causa-específica en pacientes mayores de 60 años con extensión extratiroidea, sin residual macroscópico.¹⁸ Permanece incierto si el tratamiento con radioterapia externa puede reducir el riesgo de recurrencia en el cuello, posterior a una cirugía adecuada y/o tratamiento con radioyodo en pacientes con histologías agresivas.¹⁹

El uso de la radioterapia externa para tratar el tumor primario debe ser considerado en pacientes mayores de 45 años, con extensión extratiroidea macroscópica al momento de la cirugía y con alta probabilidad de residual microscópico, y para aquellos pacientes con

residual macroscópico en los que no sería efectiva otra cirugía o tratamiento con radioyodo.²⁰

Seguimiento

La cuantificación de los niveles séricos de tiroglobulina es una modalidad importante para monitorizar la enfermedad residual o recurrente. En ausencia de anticuerpos, la tiroglobulina sérica tiene un alto grado de sensibilidad y especificidad para detectar cáncer tiroideo, especialmente después de la tiroidectomía total y ablación, con los más altos grados de sensibilidad con TSH estimulada.

Inclusive con la TSH estimulada, los niveles de tiroglobulina pueden dar falsos negativos en pacientes con enfermedad sospechada clínicamente, debido a la presencia de anticuerpos Anti-Tg, o menos común a la producción y secreción ausente o deficiente de tiroglobulina inmunoreactiva por las células tumorales. Los niveles de tiroglobulina séricos deben ser interpretados tomando en cuenta la probabilidad pretest de presentar tumor residual. Un tumor agresivo o poco diferenciado, puede presentar tiroglobulina baja, aún con TSH estimulada. Sin embargo, una tiroglobulina sérica con TSH estimulada <0.5 ng/ml, en ausencia de anticuerpos Anti-Tg, tiene aproximadamente 98-99.5% de probabilidad de identificar pacientes completamente libres de la enfermedad.²¹

El seguimiento inicial de los pacientes de bajo riesgo que fueron sometidos a tiroidectomía total y ablación con I-131 se deben vigilar con Tiroglobulina con TSH suprimida y US cervical, seguido de tiroglobulina con TSH estimulada si el estudio con TSH suprimida es indetectable.

Aproximadamente 20% de los pacientes que están libres de enfermedad clínicamente con niveles de tiroglobulina menores de 1 ng/ml durante la supresión hormonal de TSH, tendrán niveles séricos de tiroglobulina > 2 ng/mL después de la suspensión hormonal a los 12 meses después de iniciada la terapia con cirugía y ablación con radioyodo. Existe evidencia que el corte de nivel sérico de tiroglobulina con TSH estimulada por debajo de 2 ng/mL es altamente sensible en identificar los pacientes con persistencia del tumor.

La presencia de anticuerpos Anti-Tg, puede ocurrir en aproximadamente 25% de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, y en 10% de la población en general, los cuáles bajarán falsamente las determinaciones séricas de tiroglobulina en los ensayos inmunométricos. La cuantificación seriada de anticuerpos Anti-Tg, usando la misma metodología, puede servir como un marcador de tejido tiroideo residual o tumor.²²

Recurrencia

La detección temprana de la recurrencia puede llevar a aumentar la sobrevida, particularmente si la enfermedad es operable o yodo captante. Las metástasis a distancia se desarrollan en 5 – 23% de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, principalmente en los pulmones y huesos.

Se prefiere re exploración quirúrgica para manejar las recurrencias en lecho tiroideo y ganglios cervicales, seguido de aplicación de I-131. La enfermedad recurrente en cuello que no se puede manejar con cirugía o radioyodo, puede ser tratada con radiación externa.

Como los pacientes tienen una larga sobrevida, se puede considerar radioterapia radical con fraccionamientos diarios.

La eficacia de los abordajes agresivos en tumores con crecimiento lento, no está bien establecida. En estos casos, si las técnicas diagnósticas sensibles (ultrasonido de alta definición, tiroglobulina sérica) indican volumen bajo de enfermedad en cuello, la observación puede ser una opción, así como monitoreo de los síntomas y datos de progresión.²³

Las metástasis a distancia ocurren en menos del 10% de los pacientes con carcinoma tiroideo papilar y folicular, pero representa la causa más frecuente de muerte relacionada a cáncer tiroideo. La terapia con I-131 es la principal modalidad para pacientes con tumores yodocaptantes y se puede asociar con tratamientos locales, como radioterapia externa o cirugía.

En análisis previos de pacientes con enfermedad metastásica yodocaptante, estudios de imagen negativos se obtuvieron hasta en 40% de los pacientes, más frecuentemente en pacientes jóvenes con metástasis pulmonares pequeñas, demostrando un efecto benéfico del yodo. En otros pacientes con tumores captantes de I-131, se demostró mejoría de la sintomatología, y fue considerado como respuesta parcial.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar que en la epidemiología mundial los pacientes con CDT tienen un excelente pronóstico y sobrevida, así como recurrencia baja; en nuestro país no existe una base de datos actualizada que nos proporcione una muestra del comportamiento de esta patología en la población.

Existen varias guías sobre el manejo del CDT, las más conocidas son las Guías de la ATA (American Thyroid Association), las Guías Europeas, las Latinoamericanas, y las Guías de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, que aunque tienen muchas similitudes aún presentan puntos de controversia sobre el manejo de los pacientes. La norma general es administrar actividades (mCi) estándares, dependiendo de los sitios de tejido remanente o metástasis; en este contexto en el Instituto Nacional de Cancerología se ha propuesto realizar un análisis estadístico retrospectivo para evaluar la efectividad del tratamiento (i.e. la disminución de recurrencias) como función de la actividad suministrada en la ablación.

HIPÓTESIS

El principal factor de riesgo en la presencia de recurrencia está asociado con la actividad ablativa suministrada al paciente, la cual puede ser dependiente de otros factores como comorbilidades, estirpe histológica y riesgo de recurrencia.

OBJETIVO GENERAL

Realizar un análisis estadístico para evaluar la importancia que tienen la ablación, las comorbilidades, estirpe histológica y riesgo de recurrencia, como los factores que más influyen en la incidencia de recurrencias en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología, en el periodo de enero 2009 a diciembre 2010.

OBJETIVO ESPECÍFICO

- Realizar un análisis estadístico basado en los principales parámetros clínicos que describen las características de los pacientes analizados en el estudio.
- Evaluar los factores de riesgo asociado con el desarrollo de recurrencia en pacientes con CDT.
- Analizar si la actividad (mCi) de I-131 administrada como ablación en pacientes con CDT influye en la presencia de recurrencias.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este es un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo. El muestreo fue por conveniencia, se analizaron los expedientes de 790 pacientes a quien se les administró I-131 como tratamiento ablativo en el departamento de Medicina Nuclear e Imagen Molecular del Instituto Nacional de Cancerología, durante el periodo enero 2009 – diciembre 2010; sin embargo, solo se incluyeron en el estudio 297 pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión (contar con diagnóstico histopatológico de CDT y tener datos completos de la evolución en el expediente electrónico).

Entre los parámetros evaluados se encuentra el género, edad en el momento del diagnóstico, peso, talla, comorbilidades, estirpe histológica, riesgo de recurrencia, cirugía realizada al inicio de tratamiento, antecedente de radioterapia externa, metástasis al momento del diagnóstico, dosis de yodo radiactivo de ablación, tiempo transcurrido entre la cirugía y la ablación, presencia de recurrencias, y número total de éstas, así como dosis acumulada de cada paciente al momento del corte.

Se realizó análisis estadístico descriptivo con las variables demográficas al momento del diagnóstico.

Para evaluar los factores que influyen en la incidencia de recurrencias, se realizó un análisis multivariable de regresión logística binaria, en el que las variables que son candidatas a predecir la ocurrencia del fenómeno se utilizaron como variables independientes. Se consideraron diferencias de grupo significativas aquellas cuyo valor de

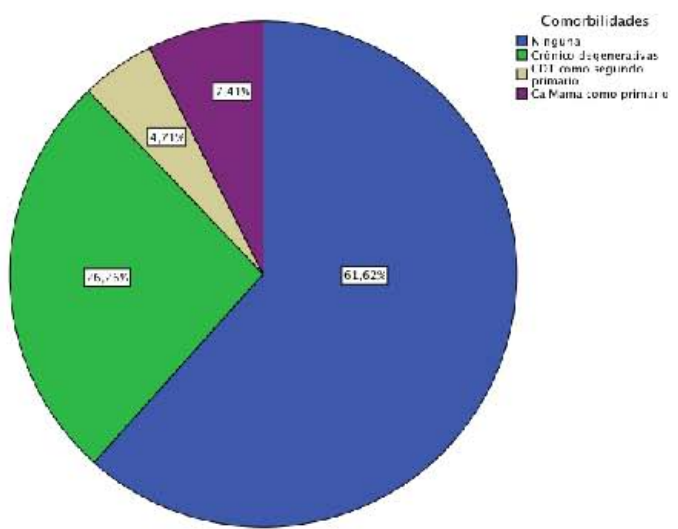
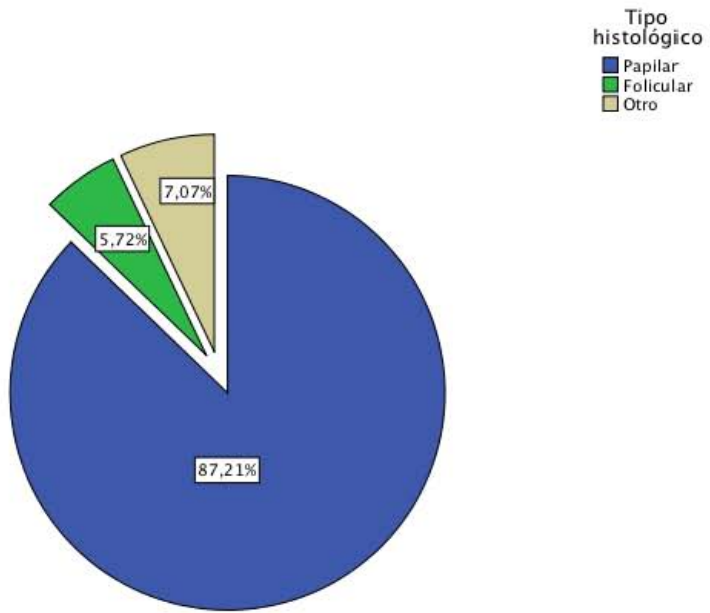
p fue menor de 0.05. Se realizaron gráficas de Kaplan Meyer mediante el test Log-rank (Mantel-Cox) para evaluar el seguimiento de los pacientes a 5 años de su diagnóstico, teniendo como variable recurrencia o periodo libre de enfermedad en función de la dosis recibida (mCi) de ablación. El análisis se realizó utilizando el paquete de análisis estadístico SPSS Versión 21.

RESULTADOS

Del total de pacientes incluidos 241 son mujeres (81.1%), y 56 hombres (18.9%); con un promedio de edad de 46.9 años (de 16 a 85 años); 183 pacientes sin comorbilidades asociadas (61.6%), 78 (26.2%) con enfermedades crónico degenerativas; y 36 pacientes (12.2%) los cuáles el CDT fue el segundo primario diagnosticado (en 22 casos Ca de Mama); 259 paciente con histología papilar (87.2%), 17 con folicular (5.7%), y 21 pacientes con otra histología como células de Hurthle, Insular, esclerosante difuso y células altas (7.1%); 251 pacientes de alto riesgo según la clasificación AMES (84.5%), y 46 pacientes de bajo riesgo (15.5%); 201 pacientes no presentaron metástasis al momento del diagnóstico (67.7%), 90 con metástasis ganglionares (30.3%), y 6 pacientes con metástasis a distancia (2%).

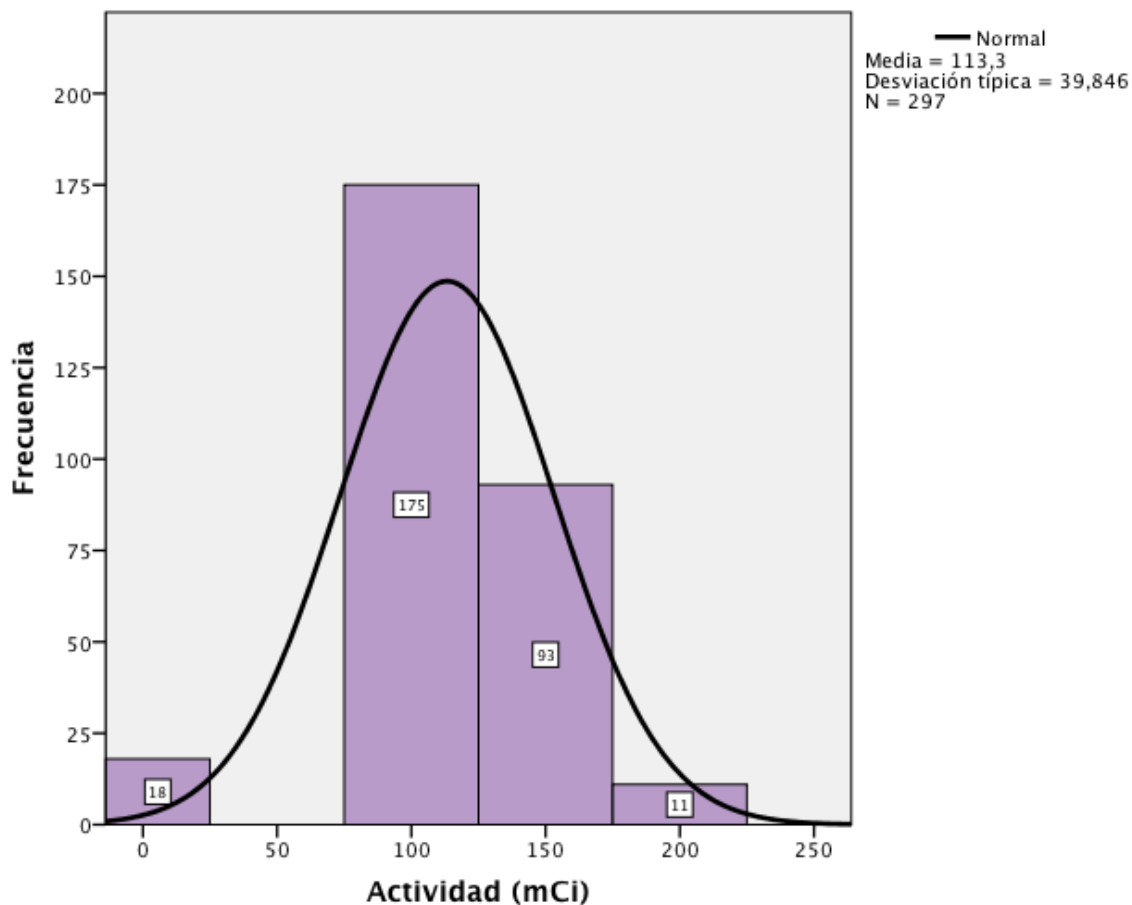
Características demográficas de la población	
Características	
Edad promedio al momento del diagnóstico (años)	46.9
Género	
Mujer N (%)	241 (81.1)
Hombre N (%)	56 (18.9)
Edad	
< 45 años N (%)	132 (44.4%)
> 45 años N (%)	165 (55.6%)
Comorbilidades	
Ninguna N (%)	183 (61.6%)
Crónico-degenerativas N (%)	78 (26.2%)
Cáncer de Mama N (%)	22 (7.5%)
Otros tumores malignos N (%)	14 (4.7%)
Estirpe histológica	
Papilar N (%)	259 (87.2%)
Folicular N (%)	17 (5.7%)
Otro N (%)	21 (7.1%)
Riesgo	
Alto N (%)	251 (84.5%)
Bajo N (%)	46 (15.5%)

Metástasis al momento del Dx	
No N (%)	201 (67.7%)
Ganglionares N (%)	90 (30.3%)
A distancia N (%)	6 (2%)



Los pacientes recibieron el siguiente tratamiento inicial: 39 pacientes a quienes se les realizó hemitiroidectomía y posteriormente con tiroidectomía complementaria (13.1%), 176 a quienes se les realizó tiroidectomía total inicial (59.3%); y 82 a quienes se les realizó tiroidectomía total más disección radical de cuello (27.6%); meses promedio entre cirugía y ablación 4.6; 18 pacientes no recibieron ablación con radioyodo (6.1%), 175 pacientes recibieron 100 mCi (58.9%), 93 recibieron 150 mCi (31.3%), y 11 recibieron 200 mCi (3.7%); 41 pacientes recibieron Radioterapia externa (13.8%), y 256 no recibieron (86.2%).

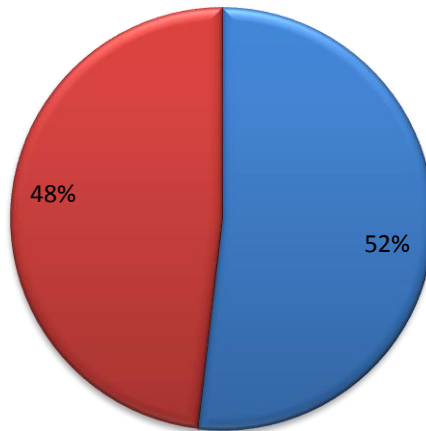
Características del Tratamiento recibido	
Características	
Cirugía	
Hemitiroidectomía N (%)	39 (13.1%)
Tiroidectomía total N (%)	176 (59.3%)
Tiroidectomía total + Disección radical de cuello N (%)	82 (27.6%)
Promedio de meses entre cirugía y ablación	4.6
Ablación con I-131	
No recibió N (%)	18 (6.1%)
100 mCi N (%)	175 (58.9%)
150 mCi N (%)	93 (31.3%)
200 mCi N (%)	11 (3.7%)
Radioterapia Externa	
SI N (%)	41 (13.8%)
NO N (%)	256 (86.2%)



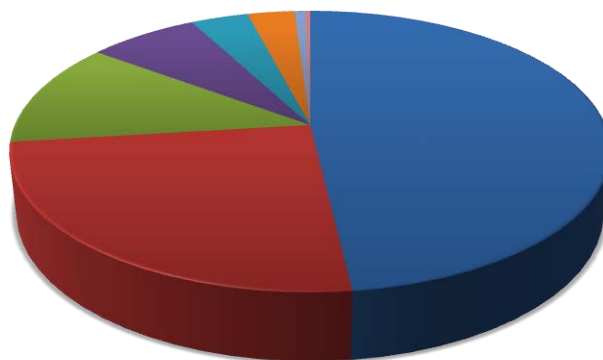
154 pacientes presentaron por lo menos una recurrencia (51.9%), 143 pacientes sin recurrencias (48.1%); de los pacientes que presentaron recurrencias 74 pacientes presentaron un evento (48%), 36 pacientes dos eventos (23.4%), 21 pacientes tres eventos (13.6%), 11 pacientes cuatro eventos (7.1%), 9 pacientes cinco eventos (5.8%), 2 pacientes seis eventos de recurrencia (1.4%), y 1 pacientes siete eventos (0.7%); con dosis acumulada promedio 257.07 mCi (de 0 a 1150 mCi).

Recurrencia

■ SI ■ NO



Número total de recurrencias



■ 0 ■ 1 ■ 2 ■ 3 ■ 4 ■ 5 ■ 6 ■ 7

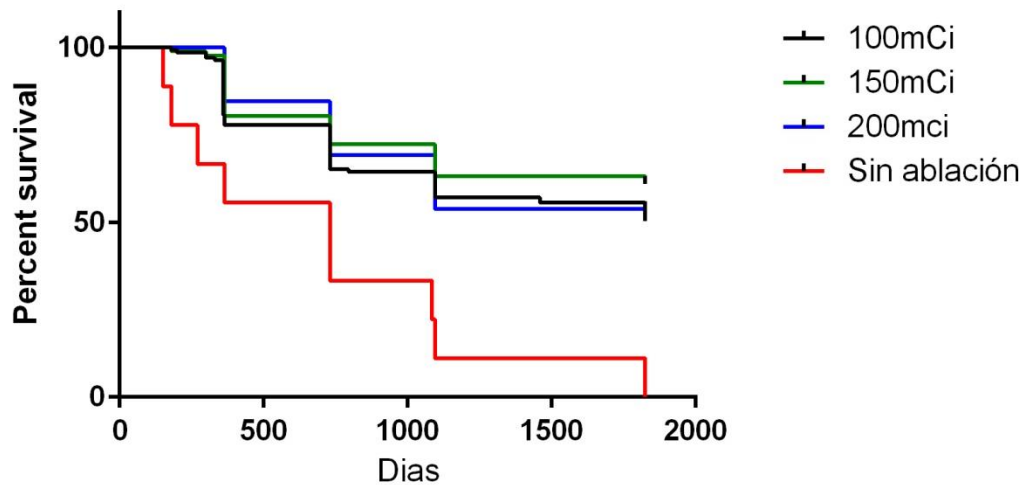
Para el análisis multivariado de la presencia de recurrencias, se consideró como covariable la actividad de ablación y con base en ello se analizó la influencia de las comorbilidades. Los resultados mostraron que para el caso de pacientes sin comorbilidades asociadas (i.e. aquellos en los que el tumor primario era CDT) se encontró un valor para la

razón de posibilidades (odds) de 1.080, es decir que la probabilidad de recurrencia es prácticamente igual a que la probabilidad de no recurrencia; este resultado no fue estadísticamente significativo ($p=0.605$). Sin embargo, al analizar los resultados en función de la actividad administrada, se determinó que suministrar una actividad de 200 mCi resulta en una mínima probabilidad de recurrencia ($p < 0.01$), mientras que en aquellos pacientes que no recibieron ablación, se presentó la máxima frecuencia de recurrencia ($p < 0.01$). Este comportamiento se observó de igual forma en los casos de pacientes con enfermedades crónico-degenerativas y otros primarios diferentes al CDT.

Los resultados del análisis multivariado, con la actividad de ablación como covariable y la comparación basada en la estirpe histológica papilar, determinó una incidencia de recurrencias de 52% (135 pacientes) vs. 48% (124 pacientes) de no recurrencias (valor odd = 1.089, $p = 0.494$). De igual forma se observó que la máxima probabilidad de recurrencia se presenta cuando no se da ablación al paciente ($p<0.01$), y la mínima probabilidad cuando se da la máxima actividad de ablación (200 mCi; $p<0.05$). Para los otros tipos histológicos, el número de pacientes fue muy pequeño (38), por lo que el análisis estadístico no es significativo.

El análisis multivariado mostró una mayor recurrencia de CDT en 140 pacientes de un total de 251 (55.8%) en aquellos casos clasificados como de alto riesgo; el valor odd fue de 1.261, es decir, 26.1% mayor probabilidad que en los casos de no recurrencia, aunque no se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.068$). Para los casos de bajo riesgo (46 pacientes) se encontró que el valor odd fue igual a 0.438, con un valor $p<0.01$, lo cual implica que los pacientes catalogados de bajo riesgo, la ablación juega un papel significativo en la reducción de recurrencias (32 de 46 pacientes).

El análisis del seguimiento de los pacientes a 5 años, se analizó la recurrencia y periodo libre de enfermedad, en función de la dosis (mCi) recibidas en la ablación, el cual reportó χ^2 de 2.651 y $p=0.2656$, no habiendo una diferencia estadísticamente significativa cuando se compara la respuesta de la ablación con 100, 150 y 200 mCi. Pero cuando se compara con el grupo de pacientes que no recibieron ablación, se reporta χ^2 de 20.76 y $p<0.0001$, siendo estadísticamente significativo.



DISCUSIÓN

Las características de nuestra población son similares a las reportadas en la literatura internacional, el CDT es más frecuente en mujeres con una relación 4.3 a 1; contra la reportada en la literatura que es de 4:1 (mujeres:hombres). La edad promedio al momento del diagnóstico en nuestro análisis fue de 46.4 años y la reportada es de 30 a 40 años para la histología papilar variedad clásica, de 51.2 años contra la reportada de 40-70 años para la histología folicular, y 49.4 años para otras histologías.

El grupo de pacientes de nuestra población es muy heterogéneo, ya que por ser un centro de referencia nacional, la mayoría de los pacientes son de alto riesgo (84.5%); llegan en etapas avanzadas y con inicio de tratamiento regularmente de manera inadecuada en los hospitales donde se diagnostican. En el periodo de tiempo revisado, se encontraron 50 pacientes que iniciaron su tratamiento en su hospital de origen, de los cuales 31 (62%) presentaron por lo menos un evento de recurrencia; mientras que en los pacientes que iniciaron su tratamiento en el INCan, la tasa de recurrencia fue de 49.7%.

Se ha reportado una alta correlación entre la incidencia de Ca de Tiroides a partir de un tumor primario de Ca de mama, las posibles causas de este fenómeno podrían deberse a mutación del gen PTEN, causante del Síndrome de Cáncer Tiroides-Mama²⁴; se ha reportado también que el presentar cáncer de mama aumenta el riesgo relativo 1.6 de segundo primario, para cáncer de tiroides específicamente RR 1.6²⁵; así mismo se ha reportado que las persona expuestas a radiación ionizante, como aquellas que reciben radioterapia externa para la consolidación del tratamiento de cáncer de mama, presentan riesgo elevado²⁶. Sin embargo, la muestra de pacientes analizada en este estudio fue muy

pequeña (22 casos), por lo que no fue posible obtener un análisis estadísticamente significativo que pudiera compararse con lo reportado.

Cuando se realizó el análisis multivariado considerando como variables la estirpe histológica, dosis en mCi que recibieron los pacientes como ablación y comorbilidades, no se demostró significancia estadística; sin embargo, al compararlo con el riesgo de ablación, se encontró que esta última, cuando es alta, y se asocia a dosis ablativas altas, reduce de manera importante el riesgo de recurrencia. El resto de los datos aunque no fueron significativos estadísticamente, presentan la misma tendencia, de que a dosis ablativas más altas, se presenta menor recurrencia; esto último fue demostrado también en las gráficas de Kaplan-Meyer.

CONCLUSIÓN

En el análisis estadístico, aunque la correlación de las variables no es significativa estadísticamente, la tendencia de los datos muestran que el factor de riesgo para recurrencia más importante es la clasificación del riesgo (alto o bajo) de los pacientes asociado a las dosis administradas de I-131 para la ablación; siendo la relación, mientras mayor el riesgo, si se otorgan dosis altas, menor recurrencia. Sin embargo, para que los datos puedan ser representativos, se necesita analizar mayor número de casos.

Perspectivas del trabajo: Los datos reportados en el análisis nos muestran la tendencia del comportamiento del CDT en la población mexicana, la cual hasta ahora, no ha sido adecuadamente documentada, por lo que sería importante aumentar la muestra del estudio para demostrar la relación de los factores de riesgo de recurrencia, para así modificar el tratamiento de los pacientes, con el fin de reducir la recurrencia y mejorar la calidad de vida. Se continuará realizando el análisis de los expedientes de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología de 2009 a la fecha (alrededor de 4000 casos), para poder realizar un análisis estadístico significativo.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ . Middendorp et al. Update on recent developments in the therapy of differentiated thyroid cancer *Semin Nucl Med* 40: 145-152. 2010.
- ² McDougall R et al. Thyroid cancer: A comprehensive guide to clinical management. *N Engl J Med* 355; 3. 2006.
- ³ Granados-García M. Epidemiología y etiología del cáncer de cabeza y cuello. *Cancerología* 2 (2007): 9-17.
- ⁴ Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México 2001. Disponible en: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/rhnm-01/rhnm-01.htm>
- ⁵ Yang L, Shen W, Sakamoto N. 2013. Population-based study evaluating and predicting the probability of death resulting from thyroid cancer and other causes among patients with thyroid cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 31: 468 – 474.
- ⁶ Herrera-Gómez A, Granados-García M. 2013. Manual de Oncología, Procedimientos médico quirúrgicos.
- ⁷ Rouxel A, Hejblum G, Bernier MO, Boelle PY, Menegaux F, Mansour G, Hoang C, Aurengo A, Leenhardt L. 2004. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89 (11): 5362 – 5368.
- ⁸ Cooper DS et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 19: 11, 2009.
- ⁹ Baudin E et al. New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. *Lancet Oncol* 2007; 8: 148-56.
- ¹⁰ Vini L et al Management of thyroid cancer. *Lancet Oncology* 2002; 3:407-14.
- ¹¹ Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1663-73
- ¹² Goldsmith S. To Ablate or Not Ablate: Issues and Evidence Involved in ¹³¹I Ablation of Residual Thyroid Tissue in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Semin Nucl Med* 41:96-104, 2011.
- ¹³ Mazzaferri EL: Thyroid Remnant ¹³¹I Ablation for Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. *Thyroidology* 7:265-271, 1997.
- ¹⁴ Mazzaferri EL, et al. Non quirurgical managment of Thyroid Cancer in Practical Management of Thyroid Cancer. Springer 2006.
- ¹⁵ Granados-García M, Estrada-Lobato E: La Medicina Nuclear, Tiroglobulina y la Tirotropina Recombinante en el Manejo del Cáncer Diferenciado de Tiroides. *Cancerología* 4 (2009): 117-126.
- ¹⁶ Klain M, Ricard M, Leboulleux S et al. Radioiodine therapy for papillary and follicular thyroid carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine* Vol.29, Supplement 2, August 2002.

-
- ¹⁷ Mazzaferri and Kloos. Current Approaches to Primary Therapy for Pappillary and Follicular Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology Endocrinology & Metabolism* Vol. 86, No.4. 2001.
- ¹⁸ Brierley J, Tsang R, Panzarella T, Bana N. 2005. Prognosis factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63: 418 – 427.
- ¹⁹ Sanders EM Jr, LiVolsi VA, Brierley J, Shin J, Randolph GW. 2007. An evidence-based review of poorly differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 31:934 – 945.
- ²⁰ Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, Rivera M, Tuttle RM, Wolden SL, Zelefsky MJ, Wong RL, Patel SG, Pfister DG, Shaha AR, Lee NY. 2008. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent non anaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73: 795 – 801.
- ²¹ Castagna MG, Brillì L, Pilli T, Montanaro A, Cipri C, Fioravanti C, Sestini F, Capezzone M, Pacini F. 2008. Limited value of repeat recombinant thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 76 – 81.
- ²² Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, Grasso L, Pinchera A. 2003. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med* 139: 346 – 351.
- ²³ Perros P, Colley S, Boelaert K, Evans RM, Gerrard GE, Gilbert JA, Harrison B, Johnson SJ, Giles TE, Moss L, Lewinton V, Newbold KL, Taylor J, Thakker RV, Watkinson J, Williams GR. 2014. British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer.
- ²⁴ Dany Liaw et al. *Nature Genetics* **16**, 64 - 67 (1997).
- ²⁵ C Rubino et al. *British Journal of Cancer* (2003) **89**, 1638–1644
- ²⁶ Elaine Ron et al. *Radiation Research*. March 1995, Vol. 141, No. 3, pp. 259-277