



hb´UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

PREVALENCIA DE CANCER DE TIROIDES EN PACIENTES CON
HIPERTIROIDISMO POR ENFERMEDAD DE GRAVES.

DR. BERNARDO PÉREZ GONZÁLEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

ASESORES:

MC GUADALUPE VARGAS ORTEGA
ENDOCRINÓLOGA, BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN, SIN NIVEL I.

MC BALDOMERO JOSÉ GREGORIO GONZÁLEZ VIRLA
ENDOCRINÓLOGO, BIÓLOGO DE LA REPRODUCCIÓN SNI I.



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.

HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Lunes, 28 de mayo de 2018.**

M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
PRESENTE

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

PREVALENCIA DE CANCER DE TIROIDES EN PACIENTES CON HIPERTIROIDISMO POR ENFERMEDAD DE GRAVES.

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de 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:

No. de Registro
R-2018-3601-059

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

ÍNDICE

Resumen	5
Antecedentes	8
Pregunta de investigación	16
Planteamiento del problema	16
Justificación	17
Hipótesis	17
Objetivos	17
Material y métodos	18
Criterios de selección	18
Definición de variables	19
Descripción del estudio	21
Análisis estadístico	21
Factibilidad	21
Aspectos éticos	22
Resultados	22
Discusión	24
Conclusiones	25
Bibliografía	26
Anexos	30

RESUMEN

PREVALENCIA DE CANCER DE TIROIDES EN PACIENTES CON HIPERTIROIDISMO POR ENFERMEDAD DE GRAVES.

ANTECEDENTES. El término hipertiroidismo hace referencia al síndrome clínico y confirmación bioquímica asociado a la hiperproducción de hormona tiroidea. La causa más frecuente de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves-Basedow (EGB), esta es una entidad generada por la producción de anticuerpos estimulantes del receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Se ha considerado infrecuente la presencia de un carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) en el contexto de hiperfunción tiroidea. La incidencia reportada de cáncer de tiroides en el contexto de la enfermedad de Graves-Basedow es del 0.9 al 8%, similar al hipertiroidismo de otras etiologías (0.75 a 8.2%), aunque en los últimos 20 años se ha observado un aumento de casos de EGB con CDT. Algunos reportes que han analizado la coexistencia de nódulos en EGB mostraron que estos nódulos tienen una alta posibilidad de malignidad, comparado con los nódulos que coexisten tanto en bocio multinodular tóxico como en adenomas tóxicos. Otros estudios no coinciden con esto como en el metanálisis Australiano publicado en 2016, el cual incluyó 33 estudios, mostrando un riesgo similar de presentar cancer de tiroides en pacientes con EGB como en el bocio multinodular tóxico.

La mayoría de los nodulos malignos en EGB son microcarcinomas. Hay controversia sobre si los anticuerpos estimulantes del receptor de TSH favorecen a que el carcinoma tenga un comportamiento más agresivo que aumente el desarrollo de metástasis. Al respecto un estudio reportó una sobrevivida libre de enfermedad del 99% a 20 años en pacientes que tuvieron EGB y tumores menores o iguales a 1 cm. De ese estudio el 88% de los pacientes con carcinoma asociado a EGB fue de estirpe papilar, de los cuales 23% correspondieron a microcarcinomas.

En un estudio multicéntrico realizado en Francia, se tomaron 557 pacientes con diagnóstico de EGB a los cuales se les realizó tiroidectomía total entre 1991 y 1997 realizando analisis histológico a todos. Se encontraron nódulos tiroideos en el 15% de los casos y se confirmó presencia de algún tipo de carcinoma en el 3.8%, lo cual resalta con la recomendación de considerar tiroidectomía total en pacientes con enfermedad de Graves y nódulos tiroideos de características sospechosas.

En México no existe ningún estudio que haya reportado la prevalencia de cancer de tiroides y el subtipo del mismo en pacientes con EGB, por lo cual es de gran utilidad la realización del mismo, teniendo gran impacto en la sospecha temprana y diagnóstico en poblaciones de alto riesgo.

OBJETIVO DEL ESTUDIO. Determinar la prevalencia de cáncer deiferenciado de tiroides en pacientes con enfermedad de Graves-Basedow.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó un estudio observacional descriptivo de los pacientes con cáncer de tiroides en seguimiento por la clínica de tiroides del hospital de Especialidades que al momento del diagnóstico hayan tenido enfermedad de Graves-Basedow.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencias central y dispersión de acuerdo a normalidad establecida por la prueba de Shapiro Wilk. Las variables cualitativas se expresarán como frecuencias y porcentajes. Para el establecimiento de asociaciones entra variables cuantitativas se utilizó la prueba t student o U mann Whitney de acuerdo a la distribución de las variables. Se establecieron niveles de confianza con un valor de $p < 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 19, STATA versión 14 .

RESULTADOS. En total se encontraron 21 pacientes con cancer de tiroides y antecedente de enfermedad de Graves, en este estudio realizado en este hospital encontramos que la asociación entre cancer de tiroides e hipertiroidismo es mayor de lo que se creía. El subtipo de cancer que más se asoció a enfermedad de Graves fue el papilar clásico, solo 1 de los pacientes presentó metastasis y 1 falleció por complicaciones de hipertiroidismo. La respuesta al tratamiento en la mayoría fue excelente.

CONCLUSIONES.

El cancer de tiroides es una de las entidades nosológicas más comunes en la actualidad, el subtipo histológico más común es el papilar de tiroides y este es el que más se ha asociado con el hipertiroidismo. Hasta este momento no se conoce con exactitud el grado de asociación y los factores de riesgo que más predisponen al cancer de tiroides en este grupo poblacional. Con nuestro estudio damos pie a la generación de nueva información que permita establecer con exatitud la relación del cancer de tiroides con hipertiroidismo. Esto tendra efecto en la detección temprana de cancer en pacientes con hipertiroidismo y que presenten nódulos sospechosos.

1. Datos del alumno (Autor)	1. Datos del alumno
Apellido Paterno: Apellino materno: Nombre Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera: No. de cuenta	Pérez González Bernardo 7757519303 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Medicina 515216381
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor (es)
Apellino paterno: Apellino materno: Nombre (s)	Vargas Ortega Guadalupe 919216381 Baldomero José Gregorio González Virla
3. Datos de la tesis	3. Datos de la Tesis
Titulo: Subtitulo No. de páginas Año: NUMERO REGISTRO	Prevalencia de cáncer de tiroides en pacientes con hipertiroidismo 34 p. 2018 R-2018-3601-059

ANTECEDENTES

El cáncer de tiroides derivado del epitelio folicular incluye los carcinomas papilar, folicular, el pobremente diferenciado y el anaplásico. El cáncer papilar y el folicular son considerados diferenciados (CDT) y son los más frecuentes. Actualmente la base de datos más grande de cáncer de tiroides existente en los Estados Unidos es la realizada por el Instituto Nacional del Cancer, "SEER" por sus siglas en inglés "Surveillance, Epidemiology, and End Results" la cual ha recolectado datos desde 1975 hasta el 2012.¹

La incidencia de cáncer papilar de tiroides ha aumentado de 4.8 a 14.9 por 100,000 habitantes.¹ En 2012, hubo un estimado de 601,789 personas con diagnóstico de cáncer tiroideo en Estados Unidos.¹ Ciertamente la prevalencia del cancer en el pasado era mayor debido a la uso de radioterapia a la región cervical entre los años 1910 y 1960, no obstante estaba infradetectado. El incremento actual de su prevalencia pareciera ser a la mejora en la detección de cancer papilar de tiroides, debido al mayor empleo del ultrasonido (US) y aspirado con aguja fina guiada por US.³⁻⁵ Las bases de datos demuestran que ha existido un crecimiento en la incidencia del CDT de todos los tamaños.⁶

En cuanto al género, la tendencia es superior en mujeres con una relación de 2.5:1 especialmente entre la cuarta y quinta décadas de la vida. Aunque ha existido un incremento en la incidencia del cancer de tiroides, la mortalidad no ha cambiado de manera significativa desde el 2003 al 2012.¹

FACTORES DE RIESGO

Exposición a radiación ionizante: la exposición a radiación tiroidea durante la infancia es el factor ambiental más claramente definido asociado con los tumores tiroideos benignos y malignos⁷. Las posibles fuentes de exposición a la radiación incluyen usos terapéuticos de la misma (tratamiento de tumores malignos infantiles), exposición ambiental secundaria a la lluvia radiactiva de armas atómicas (Hiroshima/Nagasaki, Japón) o accidentes de centrales nucleares. En el pasado, la radiación ionizante se usaba para tratar una amplia variedad de afecciones benignas de cabeza y el cuello, aunque esta práctica cesó esencialmente a fines de la década de 1950 y comienzos de la de 1960, debido a detección de los efectos cancerígenos de la radiación en la tiroides.

Antecedentes familiares: tener historia de CDT en un familiar de primer grado o antecedentes familiares de un síndrome asociado a cáncer de tiroides (Poliposis familiar, complejo de Carney, neoplasia endocrina múltiple tipo 2 [MEN2], síndrome de Werner o síndrome de Cowden) aumenta el riesgo de que un nódulo sea maligno. En un estudio reportado, hubo un riesgo 10 veces mayor de cáncer de CDT en familiares de pacientes con cáncer de tiroides ⁸ . En un segundo informe, la tasa de incidencia estandarizada para el cáncer papilar fue de 3.2 teniendo un padre involucrado, 6.2 con un hermano afectado, y 11.2 para una mujer con una hermana afectada.⁹

Otros factores de riesgo menos importantes incluyen:

- Exposiciones ocupacionales y ambientales ⁹
- Hepatitis crónica relacionada con infección por virus C ([OR] 12.2)¹⁰
- Multiparidad y edad avanzada en el primer embarazo ¹¹

PATOGENIA DEL CANCER DE TIROIDES:

Las mutaciones o reordenamientos en los genes que codifican las proteínas en la ruta de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) son fundamentales para el desarrollo y la progresión del CDT. ^{12, 13} La importancia de esta vía se enfatiza mediante el hallazgo de mutaciones de activación exclusivas en RET/PTC, NTRK1, RAS o BRAF en hasta un 70% de cánceres de tiroides bien diferenciados. ¹⁴ Se ha demostrado que la activación dirigida a tiroides de RET/PTC ¹⁵ o BRAF ¹² da como resultado el desarrollo de cáncer de tiroides en ratones transgénicos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Presentación clínica: el cáncer de tiroides generalmente se presenta como un nódulo tiroideo. Estos por lo regular advertidos por el paciente en examen físico de rutina, o detectados de manera incidental en ultrasonidos o tomografías por otros padecimientos. Los nódulos no palpables (incidentalomas) tienen el mismo riesgo de malignidad que los nódulos palpables. La historia de crecimiento nodular rápido, la fijación del nódulo a tejidos circundantes, disfonía, parálisis vocal, o la presencia de linfadenopatía cervical ipsilateral, deben despertar la sospecha de un nódulo potencialmente maligno.

Independientemente de cómo se descubran los nódulos tiroideos, el diagnóstico de cáncer de tiroides generalmente se realiza mediante la citología obtenida por biopsia por aspiración con aguja fina.

Histopatología

Variante clásica: los cánceres papilares generalmente no están encapsulados y pueden ser parcialmente quísticos. Microscópicamente, la mayoría se caracteriza por la presencia de papilas que consisten en una o dos capas de células tumorales que rodean un núcleo fibrovascular bien definido; folículos y coloide están ausentes.

El diagnóstico citológico se basa en un conjunto de características típicas, ninguna en sí patognomónica del cáncer papilar. Los núcleos son grandes, ovales, aparecen llenos y superpuestos. Pueden contener cromatina hipodensa de aspecto granular, pseudoinclusiones citoplasmáticas debido a una membrana nuclear redundante o hendiduras nucleares.

Aproximadamente la mitad de los cánceres papilares contienen cuerpos de psammoma calcificados, restos cicatrizados de papilas tumorales que presumiblemente se infartaron. Células inflamatorias pueden rodear o infiltrar áreas de crecimiento maligno, aunque esto generalmente nos indica la presencia de tiroiditis autoinmune crónica (enfermedad de Hashimoto).

El cáncer papilar de tiroides a menudo es multifocal. En algunos casos, esto representa metástasis intraglandulares del tumor primario.¹⁶ Sin embargo, en un estudio de 10 mujeres con cáncer papilar multifocal, se demostró que los focos tumorales individuales tenían orígenes clonales independientes en 5 de los 10 casos.¹⁷ En un segundo estudio, se encontraron patrones discordantes de mutaciones BRAF en el 40 por ciento de los cánceres papilares multifocales.¹⁸

VARIANTES HISTOLÓGICAS

Las variantes del cáncer papilar incluyen la folicular, la variante de células altas, la esclerosante, insular, de células en tachuela.

- Variante folicular: de los diversos subtipos histológicos del carcinoma papilar, la variante folicular es probablemente la más común. La incidencia de cáncer papilar

variante folicular ha ido en aumento, mientras que la de la forma clásica ha ido disminuyendo. ¹⁹

Las variante folicular se han dividido en diferentes subtipos:

- Un subtipo invasivo (con invasión capsular o vascular) que carece de una cápsula bien definida.
- Un subtipo no invasivo, encapsulado, bien circunscrito (NI-FVPTC).

Con base en el excelente pronóstico del NI-FVPTC, ^{20, 21, 22} la American Thyroid Association (ATA) recomendó recientemente cambiar el nombre de la variante folicular encapsulada no invasiva del cáncer papilar como tumores NIFT-P (neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares papilares). ²³ Este nuevo nombre elimina la palabra "cáncer" de la descripción y enfatiza que esta lesión puede tratarse de una neoplasia de comportamiento indolente tumor mas que un carcinoma. Si bien se requiere cirugía y estudio histopatológico para confirmar el diagnóstico de NIFT-P, generalmente no se requiere terapia más allá de la lobectomía tiroidea. ^{23, 24, 25}

Las variantes foliculares infiltrativas con metástasis ganglionares tienen mayor probabilidad de tener mutaciones en BRAF, mientras que las variantes foliculares encapsuladas, que incluyen tanto la invasiva como la NI-FVPTC, tienen más probabilidades de tener mutaciones en RAS.²¹ Además, los tumores parcial o totalmente no encapsulados que tienen un patrón infiltrativo de invasión en el parénquima tiroideo circundante son significativamente más propensos a demostrar metástasis ganglionares y albergar mutaciones BRAF. ²⁶

- Variante de células altas: la variante de células altas del cáncer papilar es un tumor más agresivo que el cáncer papilar clásico. ²⁷ Estos tumores representan aproximadamente el 3 al 19 % de los cánceres papilares y se asocian típicamente con una mutación V600E en el gen BRAF. Se caracterizan por células tumorales con citoplasma eosinófilo que son dos veces más altas que anchas. Los tumores primarios tienden a ser grandes, a menudo invasivos, y muchos pacientes tienen metástasis locales y distantes en el momento del diagnóstico. ²⁷ La mayoría de los pacientes tienen persistencia de enfermedad después de la terapia inicial, y la tasa de mortalidad a cinco años es más alta que en los pacientes con cánceres papilares clásicos.

AFECTACIÓN DE GANGLIOS LINFÁTICOS

La presencia de metástasis ganglionares cervicales en CDT es frecuente cuando se diagnostica, esta actividad ganglionar se describe en 30-40% de los casos y puede alcanzar hasta el 80% en tumores mas agresivos (la mitad son microscópicas). En microcarcinomas papilares con disección profiláctica del nivel central, se han reportado metástasis microscópicas en 37 a 64%.²⁷

Algunos estudios han mostrado un aumento del riesgo relativo de recurrencia seis veces mayor en presencia de afección ganglionar cervical de compartimientos laterales y/o mediastinales.

La invasión de la cápsula ganglionar en el tejido blando circundante se ha identificado en 5 a 35% de las muestras quirúrgicas, mientras que la invasión vascular se ve en aproximadamente del 5 al 10 %.

METÁSTASIS A DISTANCIA

Del 2 al 10 % de los pacientes tienen metástasis más allá del cuello en el momento del diagnóstico.²³ De estos pacientes, dos tercios tienen afección pulmonar y un cuarto tienen metástasis esqueléticas. Los sitios más infrecuentes de metástasis son el cerebro, los riñones, el hígado y las glándulas suprarrenales.

PATRÓN DE CRECIMIENTO

El patrón de crecimiento y el comportamiento biológico del cáncer papilar son variables:

- En un extremo del espectro está el microcarcinoma, definido como un tumor <1 cm de diámetro. Estos microcarcinomas se encuentran en 15 a 30 % en autopsias, lo que sugiere que su presencia sea un hallazgo incidental sin importancia clínica.
- En el otro extremo del espectro podemos encontrar un cáncer grande, localmente invasor, con metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, difíciles de resear y resistentes al tratamiento con radioyodo.

CARACTERÍSTICAS PRONÓSTICAS

La mayoría de los pacientes con cáncer papilar no muere por su enfermedad. En una serie de pacientes con un seguimiento promedio de 16 años, la mortalidad relacionada con el cáncer en pacientes sin metástasis al momento de su presentación fue solo del 6 %.²⁸

Se han identificado ciertas características clínicas y patológicas que auguran un riesgo mayor de recurrencia tumoral y mortalidad relacionada con el cáncer. Los más importantes son la

edad al momento del diagnóstico, el tamaño del tumor primario, su variante histopatológica y la presencia de invasión de tejido blando o metástasis a distancia.^{28, 29, 30}

La extensión de la cirugía inicial y el uso de la terapia con yodo radiactivo en los cánceres papilares también se asocian con mejores resultados.

EDAD

La mortalidad por cáncer de tiroides aumenta progresivamente con el avance de la edad, sin un límite de edad específico que estratifique el riesgo de mortalidad.³¹ Esto fue ilustrado en un análisis de 53,581 pacientes en la base de datos SEER, en la cual la tasa de supervivencia a cinco años disminuyó al aumentar la edad en el diagnóstico.³¹ La supervivencia se mantuvo por encima del 90 por ciento para los pacientes <65 años en el momento del diagnóstico.

TAMAÑO DEL TUMOR

El pronóstico es peor en pacientes con tumores grandes.³² En una serie de pacientes con seguimiento a 20 años, las tasas de mortalidad relacionadas con el cáncer fueron 6, 16 y 50 por ciento para pacientes cuyos diámetros del tumor fueron de 2 a 3.9 cm, 4 a 6.9 cm o 7 cm o más, respectivamente.³³

Si bien los tumores pequeños por lo general tienen un pronóstico excelente, en no despreciables ocasiones se detectan recurrencias clínicamente evidentes.

INVASIÓN DE TEJIDOS BLANDOS

Cuando está presente, la invasión de tejidos blandos aumenta cinco veces el riesgo de muerte. También puede causar una morbilidad sustancial si hay afectación de la tráquea, el esófago, los nervios laríngeos recurrentes o la médula espinal. Es importante señalar que se trata de una invasión macroscópica de partes blandas (generalmente descrita como extensión extratiroidea) identificada en el examen clínico, intraoperatoriamente o en imágenes, lo cual conlleva un mayor riesgo de mortalidad. La extensión extratiroidea microscópica que solo se identifica en el examen histopatológico no es un factor principal de mortalidad, como se refleja en los cambios en la octava edición del sistema estadístico de tumores, ganglios y metástasis (TNM) del Comité Conjunto Estadounidense del Cáncer (AJCC).

METÁSTASIS A DISTANCIA

La tasa de supervivencia en pacientes con metástasis a distancia es variable, dependiendo del sitio de metástasis. Entre los pacientes con metástasis pulmonares pequeñas pero sin otras metástasis fuera del cuello, la tasa de supervivencia a 10 años es de 30 a 50 por ciento; se han reportado tasas de supervivencia aún más altas en pacientes cuyas metástasis pulmonares fueron detectadas solo por imágenes de yodo radioactivo.³⁴ Por el contrario, la mediana de supervivencia de los pacientes con metástasis cerebrales es solo de aproximadamente un año.

35

En el análisis multivariado, la positividad de la tomografía con emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG--PET/CT) fue el predictor más poderoso de muerte en una gran cohorte de pacientes con enfermedad metastásica. Los pacientes con captación intensa de FDG a gran volumen tuvieron una supervivencia específica a la enfermedad de tres años inferior al 50%.³⁶ Esto puede deberse en parte a una menor avidéz de yodo radioactivo en cánceres papilares que demuestran una alta captación de FDG.

CARACTERÍSTICAS MOLECULARES:

Además de los factores de riesgo histopatológicos tradicionales, los perfiles moleculares específicos (ej. Mutaciones BRAF / TERT y rearrreglos cromosómicos ej. RET/PTC) pueden usarse para predecir el riesgo de extensión extratiroidea, metástasis ganglionares e incluso metástasis a distancia.^{15, 38, 39}

La mutación BRAF V600E parece tener una interacción significativa con importantes factores de riesgo clinicopatológicos ya que el riesgo de mortalidad fue mayor en tumores mutados BRAF frente a BRAF de tipo salvaje en el contexto de metástasis ganglionares, metástasis a distancia y edad mayor de 45 años al momento del diagnóstico.¹⁵

Si bien estas observaciones necesitan una mayor validación, es probable que la presencia de dichas alteraciones moleculares tengan un valor pronóstico significativo que podría incorporarse en futuros sistemas de estratificación.

ETAPAS

La estadificación posoperatoria, basada en las características clinicopatológicas de cada caso, es importante para proporcionar información pronóstica. Se utiliza el esquema de clasificación

de tumores, ganglios y metástasis (TNM) para predecir la mortalidad específica de la enfermedad y la estadificación de la American Thyroid Association (ATA) para la evaluación inicial del riesgo de recurrencia.

Si bien la estratificación de riesgo inicial se puede utilizar para orientar las decisiones iniciales de estrategia de seguimiento terapéutico y diagnóstico, es importante reconocer que las estimaciones iniciales de riesgo pueden necesitar cambios a medida que se acumulan nuevos datos durante el seguimiento para cada paciente individual.

ASOCIACIÓN ENTRE CÁNCER DE TIROIDES E HIPERTIROIDISMO.

El término hipertiroidismo hace referencia al síndrome clínico y confirmación bioquímica asociado a la hiperproducción de hormona tiroidea. La causa más frecuente de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves-Basedow (EGB), esta una entidad generada por la producción de anticuerpos estimulantes del receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Se ha considerado infrecuente la presencia de un carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) en el contexto de hiperfunción tiroidea. La incidencia reportada de cáncer de tiroides en el contexto de la enfermedad de Graves-Basedow es del 0.9 al 8%^{42, 45, 46}, similar al hipertiroidismo de otras etiologías (0.75 a 8.2%^{42, 43, 44}), aunque en los últimos 20 años se ha observado un aumento de casos de EGB con CPT^{47, 48, 49, 41}. Algunos reportes que han analizado la coexistencia de nódulos en EGB mostraron que estos nódulos tienen una alta posibilidad de malignidad, comparado con los nódulos que coexisten tanto en bocio multinodular tóxico como en adenomas tóxicos. Otros estudios no coinciden con esto como el metanálisis Australiano publicado en 2016, el cual incluyó 33 estudios, mostrando un riesgo similar de presentar cáncer de tiroides en pacientes con EGB tanto como en el bocio multinodular tóxico.

La mayoría de los nodulos malignos en EGB son microcarcinomas. Hay controversia sobre si los anticuerpos estimulantes del receptor de TSH favorecen que el carcinoma tenga un comportamiento más agresivo que aumente el desarrollo de metástasis^{50, 51, 32}. Al respecto un estudio reportó una supervivencia libre de enfermedad del 99% a 20 años en pacientes que tuvieron EGB y tumores menores o iguales a 1 cm. De ese estudio el 88% de los pacientes con carcinoma asociado a EGB fue de estirpe papilar, de los cuales 23% correspondieron a microcarcinomas.

En un estudio multicéntrico realizado en Francia, se tomaron 557 pacientes con diagnóstico de EGB a los cuales se les realizó tiroidectomía total entre 1991 y 1997 realizando análisis

histológico a todos. Se encontraron nódulos tiroideos en el 15% de los casos y se confirmó presencia de algún tipo de carcinoma en el 3.8%, lo cual resalta con la recomendación de considerar tiroidectomía total en pacientes con enfermedad de Graves y nódulos tiroideos de características sospechosas ⁷.

En México no existe ningún estudio que haya reportado la prevalencia de cáncer de tiroides y el subtipo del mismo en pacientes con EGB, por lo cual es de gran utilidad la realización del mismo, teniendo gran impacto en la temprana sospecha y diagnóstico en poblaciones de alto riesgo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Enfermedad de Graves es un padecimiento de tipo autoinmune caracterizado por la presencia de autoanticuerpos tiroideos que desencadenan un estado de hipertiroidismo o aumento de la producción de las hormonas tiroideas. Se cuentan con tres modalidades de tratamiento validadas en el mundo: la cirugía, el radioyodo y los antitiroideos. La elección de cada uno de ellos depende de las características específicas de cada paciente. Debido a que el radioyodo tiene menos probabilidad de recurrencia en comparación con los medicamentos antitiroideos, es el tratamiento más utilizado en nuestro medio, sin embargo ante la sospecha de nódulo tiroideo de características malignas está contraindicado su uso. Aunque fisiológicamente podría resultar difícil que se presente una lesión tiroidea maligna en el contexto del hipertiroidismo (ya que la TSH representa el factor trófico más importante de la célula folicular de la tiroides y al encontrarse suprimida en la Enfermedad de Graves se supone que esta disminuida la proliferación celular) se tienen casos documentados de neoplasias foliculares o cáncer de tiroides con Enfermedad de Graves. Debido al antagonismo fisiológico de esta asociación es necesario establecer los factores asociados a la presencia del cáncer diferenciado de tiroides presente en los pacientes con EGB así como establecer las características de tumorales de estos pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia del cáncer diferenciado de tiroides en pacientes con Enfermedad de Graves-Basedow?

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de tiroides es la enfermedad maligna más común en los servicios de Endocrinología. En 2014, se estimó que el 96% de todos los cánceres originados en órganos endocrinos se presentan en la tiroides, resultando en aproximadamente 63,000 nuevos casos, causándole la muerte a 1890 pacientes. La enfermedad tiroidea autoinmune es mucho más frecuente en las mujeres que en los hombres en una proporción 9:1 aproximadamente, sin embargo es más agresiva en los hombres. La presencia de un nódulo tiroideo en el sexo masculino es un factor para malignidad bien establecido por lo que en el contexto del hipertiroidismo en un hombre con nódulo tiroideo cambia la forma de elección del tratamiento habitual ante la sospecha de una neoplasia maligna. En nuestro hospital contamos con una clínica de cáncer de tiroides donde tenemos registrados un grupo de pacientes que al diagnóstico del cáncer de tiroides presentaban concomitantemente hipertiroidismo por Enfermedad de Graves-Basedow; el objetivo de este estudio es determinar las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de las pacientes con EGB y cáncer diferenciado de tiroides para brindar una mejor atención y pronóstico a los pacientes con estos diagnósticos.

OBJETIVO PRIMARIO

1. Determinar la prevalencia del cáncer diferenciado de tiroides en pacientes con Enfermedad de Graves-Basedow.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir las características clínicas y ultrasonográficas de las pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y Enfermedad de Graves-Basedow.
2. Estadificar acorde al sistema TNM a los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y pacientes con Enfermedad de Graves-Basedow.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Estudio observacional, descriptivo.

Universo de trabajo: Pacientes que tuvieron cancer diferenciado de tiroides y al diagnóstico del mismo tuvieron hipertiroidismo secundario a EGB en el servicio de endocrinología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Población blanco: Pacientes de ambos sexos con diagnóstico patológico de cancer diferenciado de tiroides que concomitantemente tuvieron Enfermedad de Graves.

Tamaño de muestra:

Se realizó un muestreo no probabilístico a conveniencia.

CRITERIOS DE SELECCION:

Inclusión:

- 1.- Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años
- 2.- Pacientes operados de cáncer diferenciado de tiroides con reporte de patología que sustentó el diagnóstico de la variedad del carcinoma.
- 3.- Que contaran con un perfil tiroideo de hipertiroidismo primario previo al diagnóstico del carcinoma y con un gammagrama tiroideo compatible con aumento de la función tiroidea.
4. Que contaran con estudios de imagen pertinentes que permitieran la estadificación TMN de la lesión.

Exclusión:

- 1.- Pacientes con cáncer de tiroides con variedades indiferenciadas.
2. Pacientes con datos de tiroiditis por gammagrama.

Eliminación:

- 1.-Pacientes que no cuenten con el estudio radiológico completo para estadificación tumoral.

VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICION
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o un ser vivo contando desde su nacimiento	Cuantitativa	Años
Genero	Termino técnico específico en ciencias sociales que alude al conjunto de características diferenciales que cada sociedad asigna a hombre y mujeres	Cualitativa	Femenino Masculino
Cáncer diferenciado de tiroides	Neoplasia maligna de glándula tiroides confirmada por reporte de patología.	Cualitativa	CPT variedad clásica. CPT variante folicular Carcinoma folicular
Cirugía	Tiroidectomía total o casi total con o sin disección ganglionar cervical.	Cualitativa	Tiroidectomía total Tiroidectomía subtotal
BAAF	Biopsia por aspiración con aguja fina guiada por US.	Cualitativa	Clasificación Bethesda 1 al 6 (Anexo 1)
USG cuello	Estudio que consiste en el uso de ondas sonoras de alta frecuencia para crear imágenes de órganos y estructuras dentro del cuerpo. En este caso se revisan los niveles ganglionares del cuello.	Cualitativa	SI ó NO Ganglios sospechosos de malignidad. (redondos, con microcalcificaciones, quísticos, con pérdida del hilio graso).
Radioyodo(Dosis)	¹³¹ I es un radioisótopo del Iodo útil para tratamiento del CDT. Emite rayos beta que producción destrucción de células foliculares normales y tumorales.	Cuantitativa	Dosis mCi
Anticuerpos antitiroglobulina	Anticuerpos dirigidos contra la tiroglobulina. Presente en el 25% de los pacientes con CDT. Su presencia en	Cuantitativa	Positivos Negativos

	sangre interfiere con la medición de Tg circulante.		
Tiroglobulina sérica estimulada	La tiroglobulina sérica medida con TSH >30 mUI/ml.	Cuantitativa	Excelente respuesta <1 ng/ml Respuesta bioquímica incompleta >10 ng/ml
Tiroglobulina sérica suprimida	La tiroglobulina sérica medida con TSH suprimida.	Cuantitativa	Excelente respuesta <0.2 ng/ml Respuesta bioquímica incompleta >1 ng/ml
T4L	Tiroxina libre, T4 no unida a proteínas. (Inmuno ensayo de electroquimioluminiscencia "ECLIA")	Cuantitativa	Valores normales de T4 libre: 0.7 a 1.8 ng / dl.
TSH	Hormona estimulante de tiroides. (Inmuno ensayo de electroquimioluminiscencia "ECLIA")	Cuantitativa	Valores normales de TSH: 0.4 a 4.5 mUI/ml
Niveles ganglionares del cuello	Sitio de localización de los ganglios sospechosos en cuello	Cualitativa	Nivel I Nivel II IIA Nivel III Nivel IV Nivel V Nivel VI Nivel VII
Riesgo ATA	Sistema de estratificación recomendado por la ATA para pacientes con CDT, tratados con tiroidectomía. Es útil para predecir riesgo de recurrencia y/o persistencia .	Cualitativo	Bajo Intermedio (Anexo 2)
TNM	Estatificación recomendada para todos los pacientes con CDT. Es útil en predecir mortalidad. , brindándonos pronóstico y supervivencia.	Cualitativo	Tumor Ganglio Metástasis (Anexo 3)

DESCRIPCION DEL ESTUDIO.

Se revisarán los expedientes de todos los pacientes de la clínica de cáncer de tiroides que contarán con un perfil tiroideo de al menos tres meses antes de la tiroidectomía. Se incluyeron en el estudio aquellos donde se encontró la TSH suprimida y una T4 libre elevada o normal que además contaron con un gamagrama que sustentó el diagnóstico de hipertiroidismo. Una vez que el reporte de patología verificó que se trató de un carcinoma diferenciado de tiroides se procedió a obtener la información correspondiente a las características clínica y radiológicas que permitieron la estadificación de la lesión y el análisis correspondiente de los hallazgos. Se vaciaron los datos en la hoja de recolección de datos para posteriormente vaciarse a una base final.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se realizó con estadística descriptiva con medidas de tendencias central y dispersión de acuerdo a normalidad establecida por la prueba de Shapiro Wilk. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Para el establecimiento de asociaciones entre variables cuantitativas se utilizó la prueba t student o U mann Whitney de acuerdo a la distribución de las variables. Se establecieron niveles de confianza con un valor de $p < 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 19, STATA versión 14 .

FACTIBILIDAD

En el servicio de Endocrinología de esta UMAE, tiene una población de más de 500 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, somos además un hospital de concentración para hipertiroidismo por Enfermedad de Graves recibiendo aproximadamente 10 casos nuevos por mes de esta patología, por lo que consideramos tener una muestra suficiente para el estudio. El instituto cuenta con todos los recursos para la atención integral de estas patologías por lo que no necesitaremos recursos extraoficiales para el desarrollo de este proyecto.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trató de un estudio transversal descriptivo, en el que no se realizó ninguna intervención experimental más allá de lo requerido en el tratamiento habitual de los pacientes. Se consideró de riesgo menor al mínimo según el Reglamento de la Ley General de Salud (RLGS) en materia de investigación con humanos, que es el que aplica para estudios prospectivos que emplean el uso de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios. Sin embargo, debido a la utilización de datos personales se solicitó una carta de consentimiento informado (Anexo 1).

Se garantizó la confidencialidad de la información obtenida y en todo momento se respetó la privacidad de los pacientes. Se informó a los mismos que de no aceptar participar en el estudio, su tratamiento y atención en el instituto no se verían afectados y se les proporcionó copia del consentimiento informado.

RESULTADOS

El número total de los pacientes estudiados fueron 21, la media de edad del total fue de 50 años, de los cuales solo 5 tuvieron antecedentes hereditarios de cancer de tiroides, 9% tuvieron antecedentes familiares de enfermedades tiroideas autoinmunes, 23% eran diabéticos y 2% hipertensos. (tabla 1)

Tabla 1. Características descriptivas generales.	N=21
Femenino	15 (71.4)
Edad	50 +- 14.5
Antecedentes hereditarios y familiares de cancer de tiroides.	5 (23.8)
Antecedente de exposición a radiación	4 (19)
Antecedentes de enfermedades tiroideas autoinmune.	2 (9.52)
Diabetes	5 (23.8)
Hipertensión	2 (9.5)

Datos expresados como número (%), promedio \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartil]. P de acuerdo a prueba Chi-cuadrada, T de Student o U-Mann Whitney según corresponda.

Al momento del diagnóstico del hipertiroidismo el 80% debutaron con síntomas de hipertioridismo, la minoría (20%) debutaron con exoftalmos de los cuales solo 1 recibió tratamiento con esteroide. La mayoría (80%) recibieron tratamiento con fármacos antitiroideos, menos de la mitad presentaron la asociación de cancer de tiroides antes de los 12 meses posteriores al

diagnóstico de hipertiroidismo, el caso más tardío de cancer de tiroides incluso después de haber recibido tratamiento para hipertiroidismo fue de 20 años. (tabla 2)

Tabla 2. Características del hipertiroidismo	N=21
Síntomas de hipertiroidismo	16 (80)
Exoftalmos	4 (20)
Tratamiento con antitiroideos	16 (80)
Tratamiento con radioyodo	4 (20)
Duración del hipertiroidismo menor a 12 meses previo al cancer de tiroides.	10 (40)

Datos expresados como número (%), promedio ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartil]. P de acuerdo a prueba Chi-cuadrada, T de Student o U-Mann Whitney según corresponda.

En cuanto a la forma de presentación y características del cancer de tiroides, la mayoría (80.9%) se presentó con un nódulo palpable, siendo la minoría los que se presentaron con disfonía o disfagia.

Tabla 4. Clasificación TNM	N=21
IV a	14 (66)
IV b	3 (14)
IV c	3 (14)
IV a	1 (4.7)

A todos se les realizó tiroidectomía y casi a todos se les dio radioyodo (85%). Solo 1 paciente presentó metastasis pulmonares. El riesgo ATA elevado se

Datos expresados como número (%), promedio ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartil]. P de acuerdo a prueba Chi-cuadrada, T de Student o U-Mann Whitney según corresponda.

encontró en el 28% del total de los pacientes, el estadio de acuerdo al TNM fue en la gran mayoría temprano (IV a - 66%) 1 paciente murió a consecuencia de las complicaciones del hipertiroidismo. (tabla 3 y 4)

Tabla 3. Características del cancer de tiroides.	N= 21
Presentación como nódulo palpable	17 (80.9)
Presentación con disfagia	3 (14.2)
Tiroidecotmía con disección ganglionar anterior	9 (42.8)
Tratamiento con Yodo radioactivo + tiroidectomía	18 (85)
Metastasis	1 (4.6)
Riesgo ATA bajo	11 (52.3)
Riesgo ATA alto	4 (28.5)
Muerte	1 (4.6)

Datos expresados como número (%), promedio ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartil]. P de acuerdo a prueba Chi-cuadrada, T de Student o U-Mann Whitney según corresponda.

En cuanto a la forma de presentación y características del cancer de tiroides, la mayoría (80.9%) se presentó con un nódulo palpable, siendo la minoría los que se presentaron con disfonía o disfagia. A todos se les realizó tiroidectomía y casi a todos se les dio radioyodo (85%). Solo 1 paciente presentó metastasis pulmonares. El riesgo ATA elevado se encontró en el 28% del total de los pacientes, el estadio de acuerdo al TNM fue en la gran mayoría

temprano (IV a - 66%) 1 paciente murió a consecuencia de las complicaciones del hipertiroidismo.

Del total de los subtipos histológicos el más común fue el papilar clásico (57%) solo 2 pacientes se presentaron con variantes agresivas. (tabla 5)

Tabla 5. Tipo histológico del cancer de tiroides. N=21	
Papilar clásico	12 (57)
Papilar variante folicular	6 (28)
Carcinoma folicular	1 (4.76)
Variantes agresivas	2 (9.5)

Datos expresados como número (%), promedio \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartil]. P de acuerdo a prueba Chi-cuadrada, T de Student o U-Mann Whitney según corresponda.

La respuesta al tratamiento en más de la mitad de los pacientes fue excelente (52%), mientras que en la falta de respuesta lo que predominó fue la bioquímica incompleta (23%) (tabla 6)

Tabla 6. Respuesta a tratamiento N=21	
Excelente	11 (52)
Bioquímica incompleta	5 (23)
Estructural incompleta	4 (19)
Indeterminada	1 (4)

Datos expresados como número (%), promedio \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartil]. P de acuerdo a prueba Chi-cuadrada, T de Student o U-Mann Whitney según corresponda.

DISCUSIÓN

El término hipertiroidismo hace referencia al síndrome clínico y confirmación bioquímica asociado a la hiperproducción de hormona tiroidea. La causa más frecuente de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves-Basedow (EGB), esta una entidad generada por la producción de anticuerpos estimulantes del receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Se ha considerado infrecuente la presencia de un carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) en el contexto de hiperfunción tiroidea. La incidencia reportada de cáncer de tiroides en el contexto de la enfermedad de Graves-Basedow es del 0.9 al 8%, similar al hipertiroidismo de otras etiologías (0.75 a 8.2%), aunque en los últimos 20 años se ha observado un aumento de casos de EGB con CPT. Algunos reportes que han analizado la coexistencia de nódulos en EGB mostraron que estos nódulos tienen una alta posibilidad de malignidad, comparado con los nódulos que coexisten tanto en bocio multinodular tóxico como en adenomas tóxicos. Otros estudios no coinciden con esto como el metanálisis Australiano publicado en 2016, el cual incluyó 33 estudios, mostrando un riesgo similar de presentar cancer de tiroides en pacientes con EGB tanto como en el bocio multinodular tóxico.

La mayoría de los nodulos malignos en EGB son microcarcinomas. Hay controversia sobre si los anticuerpos estimulantes del receptor de TSH favorecen que el carcinoma tenga un comportamiento más agresivo que aumente el desarrollo de metástasis. Al respecto un estudio reportó una sobrevivida libre de enfermedad del 99% a 20 años en pacientes que tuvieron EGB y tumores menores o iguales a 1 cm. De ese estudio el 88% de los pacientes con carcinoma asociado a EGB fue de estirpe papilar, de los cuales 23% correspondieron a microcarcinomas.

En nuestro estudio al momento del diagnóstico del hipertiroidismo el 80% debutaron con síntomas de hipertioridismo, la minoría (20%) debutaron con exoftalmos de los cuales solo 1 recibió tratamiento con esteroide. La mayoría (80%) recibieron tratamiento con fármacos antitiroideos, menos de la mitad presentaron la asociación de cancer de tiroides antes de los 12 meses posteriores al diagnóstico de hipertiroidismo, el caso más tardió de cancer de tiroides incluso después de haber recibido tratamiento para hipertiroidismo fue de 20 años.

En cuanto a la forma de presentación y características del cancer de tiroides, la mayoría (80.9%) se presentó con un nódulo palpable, siendo la minoría los que se presentaron con disfonía o disfagia. A todos se les realizó tiroidectomía y casi a todos se les dio radioyodo (85%). Solo 1 paciente presentó metastasis pulmonares. El riesgo ATA elevado se encontró en el 28% del total de los pacientes, el estadio de acuerdo al TNM fue en la gran mayoría temprano (IV a - 66%) 1 paciente murió a consecuencia de las complicaciones del hipertiroidismo.

CONCLUSIONES

En México nosotros hemos hecho el primer estudio que ha demostrado de manera asociativa la prevalencia de hipertiroidismo y el cancer de tiroides, la prevalencia es mayor a la esperada, sin embargo el comportamiento y el subtipo histológico encontrado en nuestro estudio es similar al reportado en otras poblaciones. Hasta este momento no existe un programa establecido de detección temprana de cancer en pacientes con hipertiroidismo. Es necesario realizar más estudios que demuestren la prevalencia real global en nuestro país y establecer así programas de detección y seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA:

1. SEER Cancer Statistics Review 1975-2014. 2017:1992-2014.
2. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics , 2015 . *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):29. doi:10.3322/caac.21254.
3. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's Thyroid-Cancer "Epidemic" — Screening and Overdiagnosis. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1765-1767. doi:10.1056/NEJMp1409841.
4. Davies L, Welch HG. Current Thyroid Cancer Trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 2014;140(4):317. doi:10.1001/jamaoto.2014.1.
5. Regenstein M, Nocella K, Jewers MM, Mullan F. The Cost of Residency Training in Teaching Health Centers. *N Engl J Med.* 2016;375(7):612-614. doi:10.1056/NEJMp1607866.
6. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *Jama.* 2017;317(13):1338. doi:10.1001/jama.2017.2719.
7. Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Mathonnet M, et al. Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. *Br J Surg.* 2000;87(8):1111-1113. doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01504.x.
8. Li X-Y, Liu H-F, Liu Y-W, et al. Clinicopathologic Features of Familial Nonmedullary Thyroid Carcinoma. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(8):1037. doi:10.4103/0366-6999.155075.
9. Nagataki S, Nyström E. Epidemiology and Primary Prevention of Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2002;12(10):889-896. doi:10.1089/105072502761016511.
10. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: a case-control study. *Thyroid.* 2007;17(5):447-451. doi:10.1089/thy.2006.0194.
11. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(9):2-3. doi:10.2337/dci17-0026.
12. Knauf JA, Ma X, Smith EP, et al. Targeted expression of BRAFV600E in thyroid cells of transgenic mice results in papillary thyroid cancers that undergo dedifferentiation. *Cancer Res.* 2005;65(10):4238-4245. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-0047.
13. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia.

Nat Rev Cancer. 2006;6(4):292-306. doi:10.1038/nrc1836.

14. Fagin JA. How thyroid tumors start and why it matters: Kinase mutants as targets for solid cancer pharmacotherapy. *J Endocrinol*. 2004;183(2):249-256. doi:10.1677/joe.1.05895.
15. Jhiang SM, Sagartz JE, Tong Q, et al. Targeted expression of the ret/PTC1 oncogene induces papillary thyroid carcinomas. *Endocrinology*. 1996;137(1):375-378. doi:10.1210/en.137.1.375.
16. McCarthy RP, Wang M, Jones TD, Strate RW, Cheng L. Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2006;12(8):2414-2418. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-2818.
17. Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A. Independent Clonal Origins of Distinct Tumor Foci in Multifocal Papillary Thyroid Carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;352(23):2406-2412. doi:10.1056/NEJMoa044190.
18. Giannini R, Ugolini C, Lupi C, et al. The heterogeneous distribution of BRAF mutation supports the independent clonal origin of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3511-3516. doi:10.1210/jc.2007-0594.
19. Jung CK, Little MP, Lubin JH, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):1-10. doi:10.1210/jc.2013-2503.
20. Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH, et al. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Cancer Cytopathol*. 2016;124(3):181-187. doi:10.1002/cncy.21631.
21. Daniels G. What if Many Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinomas are Not Malignant? A Review of Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma and a Proposal for a new Classification. *Endocr Pract*. 2011;17(5):768-787. doi:10.4158/EP10407.RA.
22. Ganly I, Wang L, Tuttle RM, et al. Invasion rather than nuclear features correlates with outcome in encapsulated follicular tumors: Further evidence for the reclassification of the encapsulated papillary thyroid carcinoma follicular variant. *Hum Pathol*. 2015;46(5):657-664. doi:10.1016/j.humpath.2015.01.010.
23. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, et al. American Thyroid Association Guidelines

- on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid*. 2017;27(4):481-483. doi:10.1089/thy.2016.0628.
24. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1023-1029. doi:10.1001/jamaoncol.2016.0386.
 25. Hodak S, Tuttle RMM, Maytal G, Nikiforov YE, Randolph G. Changing the Cancer Diagnosis - the Case of Follicular Variant of Papillary Thyroid Cancer Primum, Non Nocere and NIFTP. *Thyroid*. 2016:1-8. doi:10.1089/thy.2016.0205.
 26. Ghossein RA, Leboeuf R, Patel KN, et al. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma without extrathyroid extension: biologic behavior and clinical implications. *Thyroid*. 2007;17(7):655-661. doi:10.1089/thy.2007.0061.
 27. Randolph GW, Duh Q-Y, Heller KS, et al. The Prognostic Significance of Nodal Metastases from Papillary Thyroid Carcinoma Can Be Stratified Based on the Size and Number of Metastatic Lymph Nodes, as Well as the Presence of Extranodal Extension. *Thyroid*. 2012;22(11):1144-1152. doi:10.1089/thy.2012.0043.
 28. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994;97(5):418-428. doi:10.1016/0002-9343(94)90321-2.
 29. Eustatia-Rutten CFA, Corssmit EPM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):313-319. doi:10.1210/jc.2005-1322.
 30. Tarasova V, Tuttle RM. A Risk-adapted Approach to Follow-up in Differentiated Thyroid Cancer. *Rambam Maimonides Med J*. 2016;7(1):e0004. doi:10.5041/RMMJ.10231.
 31. Ganly I, Nixon IJ, Wang LY, et al. Survival from Differentiated Thyroid Cancer: What Has Age Got to Do with It? *Thyroid*. 2015;25(10):1106-1114. doi:10.1089/thy.2015.0104.
 32. Ren M, Wu MC, Shang CZ, et al. Predictive factors of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *World J Surg*. 2014;38(1):80-87. doi:10.1007/s00268-013-2287-z.
 33. Machens A, Holzhausen H-J, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in

- papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer*. 2005;103(11):2269-2273. doi:10.1002/cncr.21055.
34. Casara D, Rubello D, Saladini G, et al. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *J Nucl Med*. 1993;34(10):1626-1631. file:///C:/data/home/biermann/_apps/Lit/2500f/Casara2565/CasFig1.gif.
 35. Chiu E. S. Sherman, S. I. ACD. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(11):3637-3642.
 36. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):498-505. doi:10.1210/jc.2005-1534.
 37. Ghossein R, Livolsi VA. Papillary Thyroid Carcinoma Tall Cell Variant. *Thyroid*. 2008;18(11):1179-1181. doi:10.1089/thy.2008.0164.
 38. Lee JH, Lee ES, Kim YS. Clinicopathologic significance of BRAF V600E mutation in papillary carcinomas of the thyroid: A meta-analysis. *Cancer*. 2007;110(1):38-46. doi:10.1002/cncr.22754.
 39. Kim TH, Park YJ, Lim JA, et al. The association of the BRAF(V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Cancer*. 2012;118(7):1764-1773. doi:10.1002/cncr.26500.
 40. Lin J Der, Chao TC, Hsueh C, Kuo SF. High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(9):2609-2616. doi:10.1245/s10434-009-0565-7.
 41. Lin C-H, Chiang F-Y, Wang L-F. Prevalence of thyroid cancer in hyperthyroidism treated by surgery. *Kaohsiung J Med Sci*. 2003;19(8):379-384. doi:10.1016/S1607-551X(09)70480-2.
 42. Rieger R, Pimpl W, Money S, Rettenbacher L, Galvan G. Hyperthyroidism and concurrent thyroid malignancies. *Surgery*. 1989;106(1):6-10.
 43. Casañ R, Gómez M, García K, et al. Características clínicas, histológicas y evolutivas de una serie de 11 casos de cáncer diferenciado de tiroides con hipertiroidismo. *Endocrinol y Nutr*. 2007;54(3):134-138. doi:10.1016/S1575-0922(07)71421-3.
 44. Pacini F, DiCoscio G, Anelli S, et al. Thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery. *J Endocrinol Invest*. 1988;11(2):107-112.

45. Tastan B, Dogu A, Sevim Y. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *World J Endocr Surg.* 2015;29(May-August):29-32.
46. Gabriele R, Letizia C, Borghese M, et al. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Res.* 2003;60(2):79-83. doi:10.1159/000071875.
47. Gerenova J, Buyschaert M, de Burbure CY, Daumerie C. Prevalence of thyroid cancer in Graves' disease: a retrospective study of a cohort of 103 patients treated surgically. *Eur J Intern Med.* 2003;14(5):321-325. doi:10.1016/S0953-6205(03)00105-5.
48. Terzioğlu T, Tezelman S, Onaran Y, Tanakol R. Concurrent hyperthyroidism and thyroid carcinoma. *Br J Surg.* 1993;80(10):1301-1302. doi:10.1002/bjs.1800801027.
49. E. Zanella, F. Rulli, M. Sianesi, S. Sciacchitano, D. Danese, A. Pontecorvi AMF. Hyperthyroidism with concurrent thyroid cancer. *Ann Ital Surg.* 2001;LXXII:3-8.
50. Belfiore A, Garofalot MR, Giuffrida D, et al. with Graves ' Disease *. 1990;70(4):830-835.
51. Pellegriti G, Belfiore A, Giuffrida D, Vigneri R, Interna M, Endocrinologia C. Graves ' Patients *. 2015;83(8):2805-2809.
52. Pazaitou-Panayiotou K, Michalakis K, Paschke R. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Metab Res = Horm und Stoffwechselforsch = Horm métabolisme.* 2012;44(4):255-262. doi:10.1055/s-0031-1299741.
53. Staniforth JUL, Erdirimanne S, Eslick GD. Thyroid carcinoma in Graves' disease: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2016;27:118-125. doi:10.1016/j.ijssu.2015.11.027.

Anexo 1. Clasificación de Bethesda.

	Categoría diagnóstica	Riesgo de malignidad (%)⁷	Manejo
I	No diagnóstico	1 - 4	Repetir punción
II	Benigno	< 1	Seguimiento
III	Atipia de significado incierto (AUS)	5 - 10	Repetir punción
IV	Sospechoso de neoplasia folicular	15 - 30	Lobectomía
V	Sospechoso de malignidad	60 - 75	Lobectomía o tiroidectomía total
VI	Maligno	97 - 99	Tiroidectomía total

*En adultos.

Anexo 2. Clasificación ATA del cáncer de tiroides.

Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
<p>Todos los siguientes están presentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ausencia de metástasis locales o a distancia - resección de todo el tumor macroscópico - ausencia de invasión de tejidos locoregionales - tumor sin histología agresiva - ausencia de invasión vascular - ausencia de captación de ¹³¹I fuera del lecho tiroideo en el rastreo postratamiento (si fue realizado) 	<p>Alguno de los siguientes está presente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - invasión microscópica de tejidos blandos peritiroideos - metástasis en ganglios linfáticos cervicales o captación de ¹³¹I fuera del lecho tiroideo en el rastreo postratamiento realizado luego de la ablación del remanente tiroideo - tumor de histología agresiva (ejemplo: células altas, insular, columnar, de células de Hürthle, folicular) o invasión vascular 	<p>Alguno de los siguientes está presente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - invasión tumoral macroscópica - resección tumoral incompleta con gran enfermedad residual - metástasis a distancia

ATA: American Thyroid Association, ¹³¹I: Iodo¹³¹

Anexo 3. Clasificación TNM del cáncer de tiroides.

<p>Tumor Primario (T)</p> <p>TX: T0: T1: T1a: T1b: T2: T3: T4 a: T4 b:</p>	<p>No se puede determinar</p> <p>No evidencia de tumor primario</p> <p>Tumor de 2 cm o menor limitado a la tiroides.</p> <p>Tumor de 1 cm o menos limitado a tiroides</p> <p>Tumor mayor de 1 cm pero no mayor a 2, limitado a tiroides</p> <p>Tumor de más de 2 cm hasta 4 cm, limitado a la tiroides.</p> <p>Tumor de más de 4 cm limitado a la tiroides o cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima (ej.: músculos pretiroideos o tejidos peritiroideos)</p> <p>Tumor que se extienda más allá de la cápsula tiroidea y que invada tejido celular subcutáneo, laringe, tráquea, esófago, nervios recurrentes.</p> <p>Tumor que invada la fascia prevertebral, carótida o vasos mediastinales.</p>
<p>Ganglios regionales (N)</p> <p>NX: N0: N1: N1a: N1b:</p>	<p>No evaluable</p> <p>Sin metástasis ganglionares</p> <p>Con metástasis ganglionares</p> <p>Metástasis al nivel VI (pretraqueales, paratraqueal, y prelaringeos)</p> <p>Metástasis laterales cervicales uni o bilaterales, contralaterales, retrofaríngeas o mediastinales superiores</p>
<p>Metástasis a distancia (M)</p> <p>M0: M1:</p>	<p>Sin metástasis a distancia</p> <p>Presencia de metástasis a distancia.</p>
<p>Nota: A todas las categorías se les puede incorporar m cuando los tumores son multifocales.</p>	

American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer (AJCC/UICC) 7ma Ed.⁽⁹⁶⁾

Consentimiento informado.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	PREVALENCIA DE CANCER DE TIROIDES EN PACIENTES CON HIPERTIROIDISMO POR ENFERMEDAD DE GRAVES
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	México D.F. a
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Tener cáncer de tiroides y al mismo tiempo hipertiroidismo es bastante raro en el mundo, debido a que son enfermedades que en teoría se contraponen. Usted tienen estas dos enfermedades y por tal motivo se le está haciendo la invitación a participar en este estudio cuyo objetivo es conocer las características del cáncer de tiroides en pacientes que además tienen exceso de producción de hormonas tiroideas (hipertiroidismo) para tratar de establecer alguna relación entre estas dos enfermedades que usted padece, lo que permitirá establecer medidas de prevención de forma temprana para otros pacientes similares a usted.
Procedimientos:	Se realizará la revisión de su expediente clínico y de sus ultrasonidos o tomografías para obtener los datos necesarios en la investigación. No se le realizará ningún procedimiento invasivo ni se le tomará muestras sanguíneas.
Posibles riesgos y molestias:	Recalamos, no se le realizará ninguna intervención ni procedimiento extra a su atención habitual para fines de este proyecto, por lo que usted no tendrá ninguna molestia relacionada con el estudio.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Al participar en el estudio usted le permitirá a los investigadores conocer algunas características especiales de sus enfermedades para así poder tomar medidas de prevención o pronósticas de su enfermedad.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los datos recabados serán analizados en conjunto con los de otros participantes, si durante el análisis de los mismos se encuentran características que hagan que su seguimiento se modifique usted será localizado inmediatamente para que se tomen las medidas pertinentes y se le informen de los hallazgos de la investigación.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no, así como retirarse del estudio en cualquier momento sin penalidad. Si usted decide no participar su atención en el instituto seguirá de manera habitual sin ninguna restricción al tratamiento.
Privacidad y confidencialidad:	Los datos de su enfermedad será manejados de forma confidencial y codificados para el análisis final, de tal forma que se mantenga la privacidad de los mismos.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

Usted será informado de los resultados finales del estudio y en caso de su seguimiento amerite ser modificado será informado de manera inmediata.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dra. Guadalupe Vargas Ortega matrícula 99379784 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: gvargas_ortega@hotmail.com

Colaboradores:

Dr. Baldomero José Gregorio González Virla, matrícula 99375194 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: baldogonzal@hotmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013



Hoja de captación de información.

Nombre del paciente: _____ RFC: _____

NSS: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Fecha: _____ Diagnostico

: _____

Domicilio: _____

Teléfono: _____

Fecha de diagnóstico: _____

Tipo de cáncer diferenciado de tiroides: _____

Riesgo ATA: _____

TNM

	Tratamiento			T4L	TSH				USG	BA
I N I C I A L	Cirugía inicial (fecha):									
	Iodo inicial(fecha):									
S E G U I M I E N T O	Iodos y cirugías : a 6 -12 meses del tto. Inicial.			T4l	TSH	TE ser	Tg ganglio	Ac`s Tg	USG	BA
	Fecha	Cirugía	Dosis							



Recurrencia



Libre de enfermedad